

Aus dem
Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Prof.Dr.W.Dick)

ETIDOCAIN ZUR PERIDURALANÄSTHESIE

Operative Analgesie bei erhöhter Konzentration und Dosis

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin

der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Ulrike Wetzel

aus Beindersheim

Mainz 1984



Aus dem

Institut für Anaesthesiologie

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Leiter: Prof.Dr.W.Dick)

ETIDOCAIN ZUR PERIDURALANÄSTHESIE

Operative Analgesie bei erhöhter Konzentration und Dosis

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin

der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Ulrike Wetzel

aus Beindersheim

Mainz 1984

Dekan: Prof.Dr.Dr.W.Ketterl

1. Gutachter: Priv.Doiz.Dr.med.habil.E.Lanz

2. Gutachter: Dr.med.D.Theiß

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1984

I n h a l t

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Methodik</u>	2
2.1.	Patienten	2
2.2.	Dosierung	3
2.3.	Technik der Periduralanästhesie	4
2.4.	Untersuchungen	5
2.4.1.	Prüfung der motorischen Blockade	5
2.4.1.1.	Beurteilung nach dem Bromage-Schema	5
2.4.1.2.	Elektromyographische Messung	6
2.4.2.	Prüfung der sensiblen Blockade	9
2.4.2.1.	Präoperative Testung	9
2.4.2.2.	Beurteilung der operativen Analgesie	10
2.5.	Chronologischer Ablauf der Untersuchung	11
2.6.	Statistik	12
3.	<u>Ergebnisse</u>	13
3.1.	Vergleich von Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion mit Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion	13
3.1.1.	Dosierung	13
3.1.2.	Motorische Blockade	14
3.1.3.	Sensible Blockade	17
3.2.	Mischung von Etidocain 1,0 % + Adrenalin mit Bupivacain HCl 0,5 % + Adrenalin	20
3.3.	Nebenwirkungen	21

4.	<u>Diskussion</u>	22
4.1.	Untersuchungsmethoden	22
4.1.1.	Prüfung der motorischen Blockade	22
4.1.2.	Prüfung der sensiblen Blockade	28
4.1.3.	Ziel und Risiken der angewendeten Dosierung	30
4.2.	Untersuchungsergebnisse	33
4.2.1.	Motorische Blockade	33
4.2.2.	Sensible Blockade	34
4.2.3.	Operative Analgesie	35
5.	<u>Klinische Bedeutung</u>	44
6.	<u>Zusammenfassung</u>	45
7.	<u>Literatur</u>	47
8.	<u>Anhang</u>	

1. Einleitung

Operationen im Abdomen, am Hüftgelenk und am Femur erfordern häufig eine lange Wirkungsdauer der Anästhesie und meist eine vollständige motorische Blockade.

Die Periduralanästhesie hat neben einer weniger intensiven motorischen Blockade außerdem den Nachteil einer langen Latenzzeit. Bei der Neuentwicklung von Lokalanästhetika suchte man daher nach solchen Präparaten, die sich neben einer langen Wirkungsdauer durch eine intensive motorische Blockade und eine kurze Latenzzeit auszeichnen. Diese drei Vorzüge kennzeichnen das Lokalanästhetikum Etidocain und erklären seine häufige Anwendung zur Periduralanästhesie (9,20,40,52).

Leider deckte die klinische Erfahrung, die hauptsächlich mit der 1 %igen Lösung gesammelt wurde, den Nachteil einer unzuverlässigen operativen Analgesie des Etidocain auf (27,41,45,65,75).

In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob dieser Nachteil zu beheben ist durch:

1. Adrenalinzusatz,
2. Erhöhung der Konzentration des Etidocain auf 1,5 %,
3. Nachinjektion mit dem Ziel der Dosiserhöhung pro Segment,
4. Mischung des Etidocain mit Bupivacain.

Um die Auswirkungen dieser Maßnahmen festzustellen, prüften wir die sensible und motorische Blockade sowie die operative Analgesie.

2. Methodik

2.1. Patienten

Die Studie wurde an einem Kollektiv von 35 Patienten der Unfallchirurgischen Klinik der Universität Mainz vorgenommen, die für Operationen an der unteren Extremität vorgesehen waren und ihre Einwilligung zu der Untersuchung gaben (Tab.1).

Bei der Auswahl der Patienten wurde darauf geachtet, daß sie ausreichend kooperationsfähig waren und nicht an Erkrankungen litten, welche die Ergebnisse beeinflussen konnten (z.B. Polyneuropathie, Muskelerkrankungen).

Die Patienten erhielten als Prämedikation 25 oder 50 mg Promethazin und 50 mg Pethidin.

Die Zuordnung der Patienten erfolgte zufällig zu einer der folgenden Untersuchungsgruppen:

1. Etidocain 1,5 % mit Adrenalin 1:200 000 als einmalige Injektion durch die Punktionskanüle (n=15)
2. Etidocain 1,5 % mit Adrenalin 1:200 000 durch die Punktionskanüle; Nachinjektion von 50 % der initialen Dosis nach 10 min durch den Periduralkatheter (n=15)
3. Mischung von Etidocain 1,0 % und Bupivacain HCl 0,5 % im Verhältnis 1 : 1 mit Adrenalin 1:200 000. Die Testung der Mischung wurde nach ihrer Anwendung bei 5 Patienten vorzeitig beendet.

Die untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht überzufällig nach Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Punktionsstelle, Operationsort und -art (Tab.1,2 und 3).

2.2. Dosierung

Als kraniale Grenze der sensiblen Blockade wurde Th 10 angestrebt. Dazu wurde das Injektionsvolumen für die drei Untersuchungsgruppen nach Alter, Körpergröße und Bauchdeckenniveau variiert.

Die altersabhängige Festlegung der Dosis orientierte sich an den Ergebnissen, die Klein mit Etidocain 1 % fand (43) (Abb.1).

Pro 10 cm Körpergröße über 170 cm wurde das Injektionsvolumen um 10 % vergrößert, bzw. pro 10 cm Körpergröße unter 170 cm um 10 % verkleinert.

Lag das Bauchdeckenniveau beim liegenden Patienten über bzw. unter Thoraxniveau, erfolgte eine Verkleinerung bzw. Vergrößerung des Injektionsvolumens um 10 %.

Für Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion wurden 450 mg und für Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion 600 mg als Maximaldosis festgelegt.

2.3. Technik der Periduralanästhesie

Ein erfahrener Anästhesist nahm die Punktion mit einer Tuohy-Huber-point-Kanüle 16 oder 17 Gauge am sitzenden Patienten vor. Sie erfolgte in der Medianebene bei L₃/L₄ bzw. L₄/L₅. Die Widerstandsverlustmethode diente zur Identifikation des Epiduralraumes.

Danach wurde das Lokalanästhetikum durch die Punktionskanüle injiziert. Zunächst erhielt jeder Patient eine Testdosis von 3 ml. 3 min später wurde die restliche Dosis mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/sec appliziert. Anschließend wurde ein Periduralkatheter so eingeführt, daß sein freies Ende ca. 3 cm in den Epiduralraum reichte. Der Patient nahm 3 min nach der Injektion die horizontale Rückenlage ein.

Die Nachinjektion von 50 % der Initialdosis wurde der entsprechenden Patientengruppe 10 min nach der Injektion verabreicht. Sie erfolgte in Rückenlage über den Periduralkatheter mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 1/3 ml/sec.

2.4. Untersuchungen

2.4.1. Prüfung der motorischen Blockade

2.4.1.1. Beurteilung nach dem Bromage-Schema

Nach Injektion des Lokalanästhetikums wurde die Abnahme der Bewegungsfähigkeit der Extremitäten mit dem Bromage-Schema (12) getestet. Die Messung erfolgte während eines Zeitraums von 45 min im Abstand von 5 min am gesunden Bein.

Definitionen:

1. Intensität der motorischen Blockade, definiert nach Bromage (12):

Bromage 0 $\hat{=}$ 0 % : Freie Bewegung in Hüfte, Knie
und Fuß

Bromage 1 $\hat{=}$ 33 % : Beugung im Knie gerade noch möglich bei freier Bewegung des Fußes

Bromage 2 $\hat{=}$ 66 % : Keine Beugung im Knie möglich, freie Bewegung des Fußes

Bromage 3 $\hat{=}$ 100 % : Keine Bewegung in Hüfte, Knie und Fuß.

2. Latenzzeit der einzelnen Bromage-Stufen:

Zeitspanne bis zum Erreichen von Bromage 1, 2 bzw. 3.

3. Latenzzeit der maximalen motorischen Blockade:

Zeitspanne bis zum Eintritt der höchsten erreichten Bromage-Stufe.

2.4.1.2. Elektromyographische Messung

Zur elektromyographischen Messung diente ein den internationalen Anforderungen genügendes EMG-Gerät (43). Die Messungen erfolgten während eines Zeitraumes von 45 min nach der Injektion im Abstand von 5 min oder öfter am m.quadriceps femoris und am m.tibialis anterior des gesunden Beines bei maximal möglicher isometrischer Kontraktion. Diese ließ sich am m.quadriceps erreichen durch Streckung des leicht gebeugten Kniegelenks bei fixiertem Unterschenkel und am m.tibialis anterior durch Dorsalflexion des in Mittelstellung fixierten Fußes.

Die Muskelaktionspotentiale wurden mittels Oberflächen-elektroden (Elektroden-Durchmesser 6 mm, Elektroden-Abstand 8 cm) abgeleitet, vom Elektromyographen gleichgerichtet und integriert. Ein Schreiber zeichnete das Integral des EMG auf.

Auswertung

Die Werte des EMG-Integrals ($y_0, y_1, \dots, y_n$) wurden auf den Ausgangswert (y_0) vor der Injektion des Lokalanästhetikums bezogen und in Prozent dieses Ausgangswertes angegeben. Die so normierten Werte wurden für jeden Muskel und Patienten halblogarithmisch aufgetragen: logarithmus naturalis des EMG-Integrals als Funktion der Zeit t seit der Injektion. Sie lagen nach einer von Patient zu Patient unterschiedlichen Zeitspanne annähernd auf einer Geraden. Mit der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate ließ sich die den Werten des EMG-Integrals ($y < 100$) am besten entsprechende Gerade ermitteln:

$$\ln y = \alpha t + \ln y_0 .$$

Ihre entlogarithmierte Funktionsgleichung

$$y = y_0 e^{\alpha t}$$

beschreibt den zeitlichen Verlauf des EMG-Integrals als e-Funktion:

t = Zeit seit Injektion des Lokalanästhetikums

y = EMG-Integral zur Zeit t

y₀ = Ausgangswert des EMG-Integrals vor der Injektion

α = Steigung der Geraden $\ln y = \alpha t + \ln y_0$ bzw.

Exponent der e-Funktion $y = y_0 e^{\alpha t}$.

Aus den so ermittelten e-Funktionen wurden für die Zeitpunkte t = 2, 5, 10, 15, 20 min Funktionswerte errechnet und aus diesen das arithmetische Mittel für jeweils eine Gruppe und einen Muskel bestimmt. An die errechneten Mittelwerte ließ sich mit hoher Korrelation eine mittlere repräsentative e-Funktion anpassen.

Diese beschrieb für jede Gruppe den Verlauf der motorischen Blockade eines Muskels. Die motorische Blockade zum Zeitpunkt t (mB_t) in Prozent der maximal möglichen motorischen Blockade (mB = 100 %) betrug:

$$mB_t = 100 - y_0 e^{\alpha t}.$$

Definitionen:

α: Koeffizient zur Beschreibung der Geschwindigkeit der Kraftabnahme

$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\alpha}$: Die Halbwertszeit der angepaßten e-Funktion

t_{50%} : Zeitspanne, nach der die Kraft auf 50 % des Ausgangswertes zum Zeitpunkt t = 0 min abgefallen ist

t_{25%} : entsprechend - Abfall auf 25 % des Ausgangswertes zum Zeitpunkt t = 0 min

Maximale Blockade: Intensität der Blockade bzw. Restaktivität nach 45 min.

Vergleich der elektromyographischen Messung mit dem
Bromage-Schema

Dem EMG-Integral als kontinuierlicher Darstellung des Abfalls der motorischen Kraft jeweils eines Muskels steht das Bromage-Schema gegenüber, das stufenweise den Abfall der motorischen Kraft der unteren Extremität wiedergibt. Zum jeweiligen Zeitpunkt, an dem der Patient die Bromage-Stufen 1, 2 bzw. 3 zum ersten Mal erreichte, wurde der Wert des EMG-Integrals der beiden getesteten Muskeln bestimmt und mit dem Grad der motorischen Blockade nach Bromage verglichen.

2.4.2. Prüfung der sensiblen Blockade

2.4.2.1. Präoperative Testung

Der Wirkungseintritt zeigte sich an den ersten subjektiven Wahrnehmungen des Patienten, z.B. Warmwerden der unteren Extremitäten (Ausdruck beginnender sympathischer Blockade) oder Kribbeln (Parästhesien).

Die Nadelstichmethode diente zur Testung der Ausbreitung der sensiblen Blockade. Die einzelnen Dermatome (38) wurden während eines Zeitraums von 45 min im Abstand von 5 min auf ihre Empfindung geprüft. Auf die Testung der perianal gelegenen Segmente S₄ und S₅ wurde verzichtet.

Die Klassifizierung der Empfindung bei Nadelstich erfolgte nach einem dreigliedrigen Schema:

spitz : normale Empfindung, keine Analgesie
stumpf: Analgesie, Berührung wird wahrgenommen
keine Empfindung: vollständige Anästhesie.

Definitionen:

Ausbreitung:

1. Maximale Ausbreitung der Analgesie bzw. Anästhesie:
Zahl der analgetisch bzw. anästhetisch geblockten Segmente.
2. Kraniales Analgesie- bzw. Anästhesieniveau:
kraniale Höhe der analgetischen bzw. anästhetischen Blockade.

Latenzzeiten:

1. Latenzzeit der Analgesie bzw. Anästhesie der relevanten Segmente: Zeitspanne bis zur Analgesie bzw. Anästhesie der für die Operation relevanten Segmente von kaudal bis einschließlich Th 10.

2. Latenzzeit der maximalen Ausbreitung der Analgesie bzw. Anästhesie: Zeitspanne bis zur maximal erreichten kranialen und kaudalen Ausbreitung der Analgesie bzw. Anästhesie.
3. Latenzzeit der maximalen kranialen Ausbreitung: Zeitspanne bis zur maximal erreichten kranialen Ausbreitung der Analgesie bzw. Anästhesie.

2.4.2.2. Beurteilung der operativen Analgesie

Die operative Analgesie wurde nach subjektiven Angaben der Patienten über Schmerzfreiheit bzw. Mißempfindung oder Schmerz und nach der dadurch erforderlichen Supplementierung beurteilt.

Die Qualität der operativen Analgesie wurde eingeteilt in:

vollständig: ohne Supplementierung, evtl. mit Sedierung
unvollständig: analgetische Supplementierung erforderlich.

Als Supplementierung galten zusätzliche Medikamentengaben innerhalb der ersten 150 min nach der Injektion, die aufgrund ungenügender Analgesie notwendig waren. In diesem Zeitraum war nicht mit einer abklingenden Wirkung des Etidocain zu rechnen. Um eine vollständige Analgesie zu erreichen, kamen die zentralwirkenden Analgetika Pethidin und Ketamine i.v. oder das Lokalanästhetikum CO₂-Bupivacain 0,5 % über den Peridural-katheter zur Anwendung. Dabei zeigte sich die korrekte Periduralanästhesie-Technik an der Wirksamkeit des Bupivacain.

2.5. Chronologischer Ablauf der Untersuchung

1. Erhebung des 100 % - Wertes (Ausgangswertes) durch Ermittlung des EMG-Integrals vor der Injektion des Lokalanästhetikums
2. Anlegen der Periduralanästhesie; Zeitpunkt der Injektion: $t = 0$
3. Befragung des Patienten über Anzeichen des Wirkungseintritts
4. Messung der Ausbreitung der sensiblen und motorischen Blockade mit den beschriebenen Methoden am gesunden Bein während des Zeitraums von 45 min nach der Injektion
5. Nach der letzten Messung: Testung des zur Operation vorgesehenen Beines zur Überprüfung etwaiger Seitendifferenzen der Blockade (Sensibilität, Motorik nach Bromage)
6. Überwachung der operativen Analgesie und - falls erforderlich - Supplementierung

2.6. Statistik

Die beiden Patientengruppen zu Etidocain 1,5 % wurden nach Alter, Größe und Gewicht mit dem t-Test für unverbundene Stichproben verglichen, nach der Geschlechtsverteilung mit dem 4 Felder-Chi-Quadrat-Test.

Der Häufigkeitsunterschied der operativen Analgesieeffekte wurde mit dem 4 Felder-Chi-Quadrat-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

Die statistische Auswertung der Daten zur motorischen und sensiblen Blockade erfolgte mit dem t-Test für unverbundene Stichproben.

Als statistisch signifikant galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$.

Da die Testung der Mischung von Etidocain mit Bupivacain nach der geringen Fallzahl von 5 Patienten wegen unzureichender Anästhesie nicht mehr weitergeführt wurde, war die Einbeziehung dieser Daten in den statistischen Vergleich nicht sinnvoll.

3. Ergebnisse

3.1. Vergleich von Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion mit Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion

3.1.1. Dosierung

Die Nachinjektion führte zu einer Erhöhung der Dosis pro betäubtes Segment. Die Dosis pro Segment war bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion mit 42 mg/Segment um 40 % größer als bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion mit 30 mg/Segment ($p < 0,05$) (Tab.4).

3.1.2. Motorische Blockade

1. Beurteilung nach Bromage

Die motorische Blockade entwickelte sich bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion und bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion etwa gleich schnell und erreichte eine etwa gleiche Intensität.

Die Latenzzeiten der einzelnen Bromagestufen sowie der maximalen motorischen Blockade stimmten nahezu überein (Tab.5, Abb.2). Geringfügig früher erreichte Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion höhere Bromagestufen (Abb.3 und 4).

Die maximale motorische Blockade betrug bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion im Mittel 95 % gegenüber 88 % bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion (Tab.5).

2. EMG-Integral

Das EMG-Integral zeigte in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf. Die Kontraktionskraft nahm exponentiell ab.

Die für den m.quadriceps errechneten mittleren repräsentativen e-Funktionen bzw. ihre halblogarithmischen Darstellungen als Geraden fielen für Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion und für Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion fast zusammen. Auch die für den m.tibialis anterior errechneten mittleren repräsentativen e-Funktionen lagen nahe beieinander (Tab.6, Abb.5 und 6).

Die Halbwertszeiten der e-Funktionen waren recht kurz. Für den m.quadriceps betrugen sie in beiden Gruppen etwa 4 min, für den m.tibialis anterior jeweils etwa 5 min (Tab.6).

Die Zeitspanne bis zum Abfall der Kraft auf 50 % des Ausgangswertes ($t_{50\%}$) lag für die genannten Muskeln der beiden Gruppen bei etwa 8 min, nach etwa 13 min ($t_{25\%}$) war die motorische Kraft auf 25 % des Ausgangswertes abgefallen (Tab.6).

Die maximale motorische Blockade erzielte bei fast allen Patienten eine vollständige Relaxierung der getesteten Muskeln. Bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion ließen sich bei 14 Patienten, bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion bei allen Patienten in beiden Muskeln keine Muskelaktivitäten mehr registrieren.

3. Vergleich EMG-Integral und Bromage-Schema

Bromage 1 und EMG: Die beim erstmaligen Erreichen von Bromage 1 bestimmten Werte des EMG-Integrals zeigten beim m.quadriceps und beim m.tibialis anterior eine große Streuung (Abb.7). Für beide Muskeln lag der Median bei 51 %. Die mit dem EMG ermittelte durchschnittliche motorische Blockade der beiden Muskeln war mit 49 % stärker als die mit dem Bromage-Schema für die untere Extremität ermittelte, die nur 33 % betrug.

Bromage 2 und EMG: Auch hier lagen die durch das EMG zur motorischen Blockade der beiden Muskeln bestimmten Werte höher, als die Testung mit dem Bromage-Schema für die untere Extremität angab. Die Streuung der EMG-Werte war geringer als bei Bromage 1, aber dennoch beträchtlich (Abb. 7).

Bromage 3 und EMG: Beim Erreichen von Bromage 3 fand sich bei fast allen Patienten eine vollständige motorische Blockade der mit dem EMG getesteten Muskeln. Nur bei wenigen Patienten bestand zu diesem Zeitpunkt noch eine Restaktivität bis zu 5 %.

Auffällig ist, daß sich die Mittelwerte (Mediane) des EMG der beiden Muskeln beim Erreichen einer bestimmten Bromage-Stufe in ihrer Höhe nicht wesentlich unterscheiden (Abb.7).

Die Gegenüberstellung der beiden Verfahren zeigte auch für das Bromage-Schema einen einer e-Funktion ähnlichen zeitlichen Verlauf. Der hierdurch dargestellte Abfall der motorischen Kraft der unteren Extremität verlief allerdings wesentlich flacher als die mit dem EMG-Integral für den m.quadriceps bzw. m.tibialis anterior ermittelte e-Funktion (Abb.8).

3.1.3. Sensible Blockade

1. Präoperative Entwicklung der sensiblen Blockade

Die sensible Blockade entwickelte sich bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion und bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion etwa gleich (Abb.9 und 10). Bis zum Wirkungseintritt vergingen im Durchschnitt 3 - 4 min mit der erheblichen Variationsbreite von 2 - 6 min.

Die Anästhesie breitete sich durchschnittlich über 12 Segmente aus, die Analgesie über 13 Segmente. Das kraniale Anästhesieniveau lag im Mittel bei Th 9, das kraniale Analgesieniveau bei Th 8 (Abb.10,11 und 12).

Die Latenzzeit der maximalen Ausbreitung der Anästhesie war bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion nur geringfügig verkürzt und lag bei 30 min. Die maximale Ausbreitung der Analgesie trat jeweils etwa 8 - 9 min früher ein als die maximale Ausbreitung der Anästhesie (Abb.13).

Die Segmente L₄, L₅ und S₁ zeigten in beiden Gruppen eine lange Latenzzeit. Eine Verkürzung derselben bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion fand sich nicht (Abb.11 und 12).

2. Operative Analgesie

Bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion war die operative Analgesie zu 46,6 % unvollständig. Demgegenüber lag die Versagerquote bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion bei nur 26,6 % . Der Unterschied ließ sich statistisch jedoch nicht sichern (Abb.14). Dabei benötigten Patienten mit unvollständiger Analgesie aus der Gruppe Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion meist eine weniger starke Supplementierung als

Patienten der Gruppe Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion (Tab.7 und 8).

Bei einigen Patienten mit unvollständiger operativer Analgesie traten die Schmerzen schon zu Beginn der Operation auf, bei den übrigen im weiteren Verlauf des Eingriffs. Der Schmerzauftritt erfolgte dabei innerhalb des Zeitraumes, in dem Patienten mit vollständiger Analgesie schmerzfrei operiert wurden (Tab.8).

Im einzelnen verursachten folgende operative Manipulationen Schmerzen: Hautschnitt, Schnitt in tieferen Schichten, Einschlagen des Führungsdrahts für eine Mark-Nagelung, Aufbohren der Markhöhle, Freilegen des Metalls und Metallentfernung. Als Schmerzqualitäten beschrieben die Patienten unangenehme Wahrnehmungen, Druck, ziehende Mißempfindungen sowie dumpfen, ziehenden, brennenden Schmerz.

Vergleich zwischen Patienten mit vollständiger und unvollständiger operativer Analgesie

Stellt man alle Patienten mit vollständiger operativer Analgesie aus den beiden Untersuchungsgruppen zu Etidocain 1,5 % denjenigen Patienten mit unvollständiger operativer Analgesie gegenüber, so erzielten die Patienten mit vollständiger Analgesie eine größere Intensität der motorischen Blockade als die Patienten mit unvollständiger Analgesie ($p < 0,05$) (Tab.9).

Die kraniale Ausbreitung der Anästhesie war bei vollständiger wie unvollständiger Analgesie ausreichend. Dabei blieben bei einigen Patienten mit unvollständiger und auch mit vollständiger Analgesie vereinzelt Segmente ungeblockt (Tab.9).

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit vollständiger Analgesie lag signifikant höher als das der Patienten mit unvollständiger Analgesie ($p < 0,05$) (Tab.9). Im Hinblick auf die Verteilung des Geschlechtes war die Tendenz zu beobachten, daß unvollständige Analgesie öfter bei Männern auftrat (Tab.9).

Es fand sich kein Hinweis darauf, daß sich die Verteilung der Punktionsstellen auf L_3/L_4 und L_4/L_5 sowie die Operationssorte und -arten auf die Qualität der operativen Analgesie auswirkten (Tab.1 und 9).

Ebenfalls erbrachte das Anlegen einer Blutsperre vor Operationsbeginn keinen Hinweis auf ein Versagen der Analgesie. Alle 8 Patienten mit Blutsperre tolerierten diese, obwohl bei 4 Patienten die Analgesie sich im Verlauf der Operation als unvollständig erwies.

3.2. Mischung von Etidocain 1,0 % + Adrenalin mit
Bupivacain HCl 0,5 % + Adrenalin

Die Testung der Mischung Etidocain 1,0 % mit Bupivacain HCl 0,5 % (mit Adrenalin) mußte wegen unzureichender analgetischer Wirkung vorzeitig beendet werden.

Nur einer der fünf Patienten erreichte eine vollständige operative Analgesie. Ein Patient klagte zu Beginn der Operation über Schmerzen, nachdem der präoperative Analgesietest zufriedenstellend ausgefallen war.

Die drei übrigen Patienten erreichten während des Testzeitraumes von 45 min nach der Injektion keine Analgesie. Demnach war bei vier der fünf Patienten schon vor oder zu Operationsbeginn eine analgetische Supplementierung erforderlich.

3.3. Nebenwirkungen

Ernsthafte Komplikationen traten bei keinem Patienten der vorliegenden Untersuchung auf. Bei einigen Patienten kam es 5 - 20 min nach der Injektion des Lokalanästhetikums zu Blutdruckabfällen von 20 - 30 mm Hg.

4. Diskussion

4.1. Untersuchungsmethoden

4.1.1. Prüfung der motorischen Blockade

Zur Beurteilung der motorischen Blockade bei Periduralanästhesie dient meist das Bromage-Schema. Es erlaubt eine qualitative Einschätzung der motorischen Blockade und ist damit geeignet für den klinischen Routinegebrauch, zumal es für Untersucher und Patienten einfach durchzuführen ist. Allerdings bietet es nur wenige Möglichkeiten zur abgestuften Darstellung der motorischen Blockade. Auch läßt sich der Zeitpunkt des Übergangs von einer zur nächsten Bromage-Stufe nicht exakt feststellen und unterliegt der subjektiven Beurteilung des Untersuchers (46, 57).

Die elektromyographische Messung

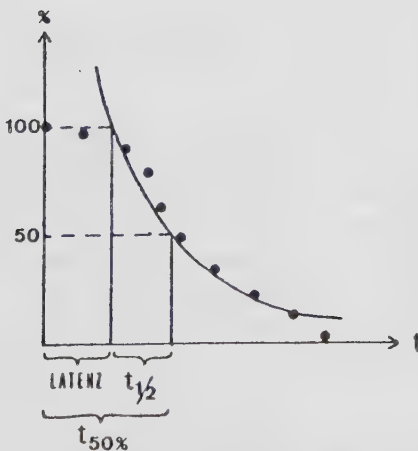
Die elektromyographische Messung erlaubt eine im Vergleich zum Bromage-Schema objektivere und präzisere Beschreibung der motorischen Blockade bei Periduralanästhesie. Sie ermöglicht eine Quantifizierung und ist damit eine sinnvolle Ergänzung zur qualitativen Beurteilung nach dem Bromage-Schema. Das EMG bietet die Möglichkeit, den Verlauf der motorischen Blockade einzelner Muskeln, die von einer geringen Anzahl spinaler Segmente innerviert werden, zu verfolgen.

Die Bestimmung der Kraft erfolgt indirekt mittels der über dem Muskel abgeleiteten Aktionspotentiale. Das Integral des EMG korreliert gut mit der Kraftentfaltung bei isometrischer Kontraktion (16, 37, 41, 43). Die kontinuierliche Darstellung des EMG-Integrals zeigt den exponentiellen

Verlauf der Blockade und verdeutlicht damit die ebenfalls exponentiell verlaufende Diffusion des Lokalanästhetikums in die Nerven.

Allerdings ist die elektromyographische Messung eine zeitaufwendige und teure Methode. Da sie den Verlauf der motorischen Blockade präziser darstellt, den Beginn früher registriert und auch zwischen relativ ähnlichen Verläufen eine Differenzierung ermöglicht, eignet sie sich besonders, um die motorische Blockade verschiedener Lokalanästhetika und verschiedener Techniken der Lokalanästhesie zu vergleichen (46, 57).

Bei der Auswertung der elektromyographischen Messungen sind einige Besonderheiten zu beachten. Die Absolutwerte der Muskelaktivität (in der Größenordnung von $10^3 \mu V$) unterliegen einer breiten individuellen Streuung. Sie wurden daher in Relativwerte, bezogen auf den Ausgangswert, umgeformt (37). An sie läßt sich über die Summe der kleinsten Abweichungsquadrate eine e-Funktion mit der Gleichung $y = y_0 e^{at}$ annähern, die im wesentlichen dem Verlauf der Meßwerte entspricht.



Eine Abweichung ergibt sich dadurch, daß die motorische Blockade nicht von Anfang an exponentiell verläuft. Daher wurde der 100 %-Wert bei der Ermittlung der e-Funktion nicht berücksichtigt. Auch darüber hinaus folgen nicht alle Meßwerte < 100 % dem exponentiellen Abfall, da der Verlauf des EMG-Integrals erst nach einem von Patient zu Patient

• • • Verlauf der Meßwerte
 ————— angepaßte e-Funktion

verschiedenen Zeitraum in den exponentiellen Abfall einmündet.

Auch in ihrem Endbereich entspricht die e-Funktion nicht mehr dem Verlauf der Meßwerte. Während nämlich die e-Funktion asymptotisch gegen Null geht, ist bei einem Lokalanästhetikum mit starker motorischer Blockadewirkung wie Etidocain häufig schon zu einem Zeitpunkt innerhalb des Testzeitraumes keine Muskelaktivität mehr zu registrieren.

Durch die genannten Abweichungen ist es zu erklären, daß die Schnittpunkte der e-Funktionen mit der y-Achse zum Teil erheblich vom 100 %-Wert abweichen. Dies begründet auch die begrenzte Aussagekraft der Halbwertszeit der e-Funktion ($t_{1/2}$). Sie beschreibt den Abfall der motorischen Kraft. Da der Schnittpunkt der e-Funktion mit der y-Achse meist über 100 % liegt, ist jedoch die Zeitspanne, in der das Integral des EMG und entsprechend die e-Funktion auf 50 % abgefallen ist ($t_{50\%}$), im allgemeinen größer als die Halbwertszeit der e-Funktion. Die Differenz zwischen $t_{50\%}$ und $t_{1/2}$ kann man zum Teil mit der Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt der motorischen Blockade erklären.

Zusätzlich zur Halbwertszeit der e-Funktion wurden $t_{50\%}$ und $t_{25\%}$ als klinisch relevante Werte bestimmt.

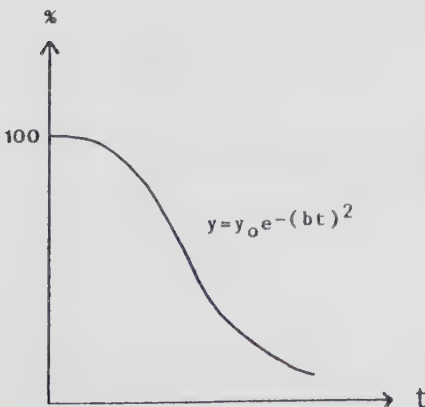
Der Verlauf der motorischen Blockade ließ sich für jeweils einen Muskel einer Gruppe durch eine mittlere repräsentative Kurve darstellen. Da die tatsächlichen Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen wurden, errechneten wir für die Zeitpunkte $t = 2, 5, 10, 15, 20$ Minuten aus den angenäherten e-Funktionen die zugehörigen Funktionswerte

und bildeten jeweils einen Durchschnittswert. An diese Durchschnittswerte konnte die mittlere repräsentative Kurve, wiederum eine e-Funktion, angepaßt werden.

Zur Kontrolle der angewendeten Methode wurde die Halbwertszeit der mittleren repräsentativen e-Funktion mit dem Mittelwert der für die einzelnen e-Funktionen bestimmten Halbwertszeiten verglichen. Weiterhin wurden die Werte $t_{50\%}$ und $t_{25\%}$ der mittleren repräsentativen e-Funktion den Werten $t_{50\%}$ und $t_{25\%}$, die sich unmittelbar aus den Meßwerten erheben lassen, gegenübergestellt. Diese ermittelten wir durch lineare Interpolation der Zwischenwerte bzw. Extrapolation der Werte außerhalb des Meßintervalls (Tab.10).

Der Vergleich ergibt eine annähernde Übereinstimmung und zeigt, daß die beschriebene Methode geeignet ist, eine mittlere repräsentative Kurve zu bestimmen. Daß die verglichenen Werte nicht völlig übereinstimmen, kann man unter anderem damit erklären, daß eine einfache e-Funktion den Abfall der motorischen Kraft zwar im wesentlichen zutreffend, aber doch nicht in allen Einzelheiten exakt beschreibt.

Möglicherweise können spezielle e-Funktionen den Abfall der motorischen Kraft vor allem im Anfangsbereich besser darstellen.



Hierzu käme die Kurve der statistischen Normalverteilung $y = y_0 e^{-(bt)^2}$ vom Extremwert bei $t = 0$ an in Frage. Ihre halblogarithmische Darstellung ergibt eine Normalparabel. Programmieren kann man die Näherung nur, wenn die Meßwerte bei allen Patienten zu gleichen Zeitpunkten ermittelt werden und in gleicher Anzahl vorliegen.

Eine bessere Darstellung des Abfalls der motorischen Kraft vor allem im Endbereich ließe sich dadurch erreichen, daß man der e-Funktion eine negative Konstante anfügt, so daß sie die Zeitachse schneidet.

Auch der Verlauf dieser spezielleren Exponentialfunktionen entspricht dem pharmakokinetischen Modell der Diffusion von Lokalanästhetika in die Nerven. Nach einer gewissen Latenzzeit, die dem Vordringen des Lokalanästhetikums zum Wirkort entsprechen könnte, diffundiert es in Abhängigkeit vom Konzentrationsgradienten durch die Nervenmembran. Die Diffusion ist zu Beginn am größten. Mit steigender Konzentration des Lokalanästhetikums im Nerven nimmt sie ab (46).

Vergleich der elektromyographischen Messung mit dem Bromage-Schema

Das EMG erlaubt eine Darstellung des Verlaufs der motorischen Blockade der getesteten Muskeln, in der vorliegenden Untersuchung des m.quadriceps und des m.tibialis anterior. Demgegenüber gibt das Bromage-Schema grob den Verlauf der motorischen Blockade der unteren Extremität wieder.

Beide Untersuchungsmethoden zeigen die Abnahme der Kraft in Abhängigkeit von der Zeit. Sie verläuft exponentiell; diese Feststellung gilt bezüglich des Bromage-Schemas mit der Einschränkung, daß es sich bei den Stufen des Bromage-Schemas nicht um stetige Größen handelt. Daher ist die Darstellung durch eine stetige Kurve in diesem Fall nur als Hilfskonstruktion anzusehen, die den Vergleich der beiden Methoden möglich macht (Abb. 8).

Dabei zeigt der Abfall der motorischen Kraft nach dem Bromage-Schema einen flacheren Verlauf. Dieser läßt sich möglicherweise erklären durch das weiter nach kaudal reichende Innervationsgebiet der bei Bromage 2 und 3 beteiligten Muskeln. Hierbei müssen die Segmente $L_4 - S_2/S_3$ betroffen sein; für die Blockade der mit dem EMG getesteten Muskeln reicht es aus, wenn die Segmente $L_2 - L_5$ erfaßt sind (38) (Tab. 11). Der flachere Abfall der motorischen Kraft nach dem Bromage-Schema kann auch darin seine Ursache haben, daß die Bestimmung des Übergangs von einer Bromage-Stufe zur nächsten von der subjektiven Beurteilung des Untersuchers abhängt und durch den fünfminütigen Abstand der einzelnen Testungen verzögert werden kann.

Im einzelnen besteht in der vorliegenden Arbeit keine direkte Beziehung zwischen den Messungen nach beiden Methoden. Die Funktion des *m. quadriceps* geht in die Beurteilung von Bromage 1 nur in geringem Maße und in diejenige von Bromage 2 und 3 nicht ein. Der *m. tibialis anterior* ist an Bromage 1 und 2 nicht beteiligt (74) (Tab. 11). Daher ist auch die breite Streuung der bei einer bestimmten Bromage-Stufe ermittelten EMG-Werte verständlich. Demgegenüber stimmen die EMG-Werte für beide Muskeln bei einer bestimmten Bromage-Stufe nahezu überein. Dies läßt sich wohl durch den ähnlichen Verlauf der motorischen Blockade der beiden Muskeln erklären, der seinerseits durch ihre sich überlappende segmentale Innervation bedingt sein könnte (Tab. 11).

4.1.2. Prüfung der sensiblen Blockade

Die Nadelstichmethode ist zwar unter den zur Prüfung von Lokalanästhetika verwendeten Techniken die Routinemethode zur Testung der sensiblen Blockade. Sie hat aber nur eine begrenzte Aussagefähigkeit und erwies sich zur Testung des Etidocain als nicht geeignet, da auch bei Patienten, bei denen die betreffenden Segmente präoperativ für Nadelstiche anästhetisch waren, intraoperativ Schmerzen auftraten (3, 62, 63, 64). Nach Verschwinden der "Spitz-Stumpf"-Empfindung, also bei "Anästhesie" im Test, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob intraoperativ eine vollständige Analgesie folgen wird (63).

Die Erklärung hierfür liegt zum einen darin, daß die Nadelstichmethode nur die Oberflächensensibilität erfaßt und nicht die Blockade des Tiefenschmerzes testet (92). Zum anderen setzt sie nur Einzelimpulse. Diese können oftmals selbst solche Nervenabschnitte nicht überwinden, die nur inkomplett geblockt sind (67, 87). Eine Reihe direkt aufeinanderfolgender Stimuli wie Skalpellinzision und chirurgische Manipulationen hingegen steigern die Erregbarkeit des Axons; sie können den inkomplett geblockten Bezirk durchdringen und erzeugen Schmerz.

Als differenziertere Methode zur präoperativen Testung der sensiblen Blockade empfiehlt sich -besonders für klinische Untersuchungen- das Auslösen von Schmerzreizen durch Elektrostimulation mit hoher Stimulationsfrequenz (45).

Das eigentliche Kriterium für die Qualität der sensiblen Blockade ist die operative Analgesie. Analgesieeffekt und Versagerquote wurden anhand subjektiv ermittelter Kriterien, und zwar der Schmerzfreiheit bzw. der Schmerz-

wahrnehmung und der erforderlichen analgetischen Supplementierung, festgelegt. Das Schmerzereignis ist nämlich keiner zufriedenstellenden objektiven Definition und Messung zugänglich. Die bewußte Einschätzung des Schmerzes hängt ab von der individuellen Verarbeitung der Sinneseindrücke im Gehirn. Sie macht den einzelnen Patienten fähig, auf eine schmerzvolle Erfahrung in der ihm eigenen Weise zu reagieren, diese auszudrücken und zu interpretieren (91).

Daher ist die subjektive Empfindung und Schmerzáußerung des Patienten klinisch und praktisch relevant. Von ihr hängt auch der Bedarf an analgetischer Supplementierung ab.

Die Klassifizierung der Qualität der Blockade ist entscheidend für die Auswertung der Ergebnisse und das Festlegen einer Versagerquote. In der Literatur werden Anästhesien, die eine analgetische Supplementierung erforderlich machten, unterschiedlich beurteilt. Teils gelten sie als mäßig und schwach, teils auch als zufriedenstellend, dies jedoch nur, wenn Schmerzauftritt und Notwendigkeit der Supplementierung nicht hoch bewertet werden.

In der vorliegenden Untersuchung beurteilten wir demgegenüber zusätzlichen Bedarf an Analgetika als unvollständige Analgesie und damit als Versagen des Etidocain. Denn für den Patienten bedeutet der Schmerzauftritt unter den Bedingungen der Operation eine starke psychische Belastung und kann nicht mehr als zufriedenstellende Anästhesie bezeichnet werden. Der Patient wird verunsichert, seine Angst verstärkt. Diese verstärkt wiederum die Schmerzwahrnehmung (91).

Das Versagen des Etidocain und seine abklingende Wirkung sind deutlich auseinanderzuhalten. Aus diesem Grund wurden Versager nur innerhalb von 150 min nach der Injektion gezählt. Innerhalb dieses Zeitraumes ist nicht mit abklingender Wirkung zu rechnen, da die Dauer der maximalen Ausbreitung der sensiblen Blockade bei Etidocain 1,5 % 175 - 240 min beträgt (4, 6, 14, 27, 52, 83).

Auch eine unvollständige kaudale Ausbreitung (1, 27) ist in der vorliegenden Untersuchung nicht als Ursache für die unvollständige intraoperative Analgesie anzusehen, da eine hohe Dosis verabreicht wurde und die Ausbreitung vollständig war.

Schließlich muß gegen ein Versagen des Etidocain noch ein Versagen der Methode der Periduralanästhesie abgegrenzt werden. Eine korrekte Periduralanästhesie-Technik zeigte sich daran, daß sich die unvollständige operative Analgesie des Etidocain durch Supplementierung mit Bupivacain über den Periduralkatheter beheben ließ (vgl. 39, 41, 73).

4.1.3. Ziel und Risiken der angewendeten Dosierung

Die vorliegende Untersuchung sollte zeigen, ob der Nachteil der häufig unzureichenden operativen Analgesie des Etidocain zu beheben sei durch Anwendung der 1,5 %igen Lösung, Adrenalinzusatz und Steigerung der Dosis durch Nachinjektion nach 10 min.

Die Risiken dieser hohen Dosierung - die Maximaldosis betrug 450 bzw. 600 mg - bestehen in zu hoher kranialer Ausbreitung mit Relaxierung der Atemmuskulatur, Blutdruckabfall und im Erreichen toxischer Blutkonzentrationen.

Diesen Gefahren konnten wir auf folgende Weise begegnen.

Die Berechnung der Dosis erfolgte für den einzelnen Patienten nach seinem individuellen Bedarf unter Berücksichtigung von Alter, Größe und Bauchdeckenniveau. So war, wenn nötig, z.B. bei jungen, großen und schlanken Patienten, eine ausreichend hohe Dosis gewährleistet. Es konnte aber auch berücksichtigt werden, daß alte und kleine Patienten nur eine reduzierte Dosis benötigen. Mit dem Alter nimmt die Zahl der zu blockierenden Nervenfasern ab, bei kleinen Patienten ist die Länge des Epiduralraumes verringert (9, 13, 17, 41, 43, 45, 80).

Auch der geringere Dosisbedarf bei einem Bauchdeckenniveau über Thoraxniveau (10, 41, 43) war in die individuelle Berechnung einzubeziehen. Bei diesen Patienten verläuft der venöse Rückfluß wegen der intraabdominellen Druckerhöhung zum Teil über den plexus venosus vertebralis internus und verkleinert damit den epiduralen Ausbreitungsraum für das Lokalanästhetikum (2, 10, 11, 18, 82, 88).

Durch die Berücksichtigung des individuellen Bedarfs ist eine unnötig hohe Dosierung mit ihren verschiedenen Risiken zu vermeiden.

Auch der Zusatz von Adrenalin diente dazu, die systemische Toxizität des Etidocain durch verminderte systemische Resorption niedrig zu halten und seine Wirkung durch die Konzentrierung am Wirkungsort zu intensivieren. Adrenalin senkt die Plasmakonzentration des Etidocain deutlich, was besonders bei der angewendeten hohen Dosis von Bedeutung ist (1, 7, 40, 55, 77). Für eine Dosis von 450 mg soll der Blutspiegel bei 2,4 µg/ml liegen (22, 50), als Krampfschwelle wird ein Blutspiegel von 4,7 µg/ml genannt (58). Bei über 3 µg/ml werden nur zum Teil Anzeichen leichter ZNS Toxizität gefunden (54, 69, 77). In der vorliegenden

Untersuchung traten auch bei der Maximaldosis von 600 mg mit Adrenalinzusatz keine Toxizitätszeichen auf, ebenso wie in einer anderen Untersuchung eine Maximaldosis bis 500 mg ohne Adrenalinzusatz gut verträglich war (66).

Als weitere Eigenschaft wird dem Adrenalin meist eine Intensivierung der motorischen Blockade des Etidocain zugeschrieben (9, 10, 14, 57, 81). Über die Auswirkungen des Adrenalin auf die sensible Blockade besteht allerdings keine einheitliche Auffassung. Einige Autoren finden keine Verbesserung (7, 14, 49). Nach anderen Untersuchungen scheint die operative Analgesie bei Adrenalinzusatz nicht so häufig zu versagen (9, 10, 29, 45, 87). In der vorliegenden Untersuchung zeigte das Etidocain allerdings trotz Adrenalinzusatzes keine ausreichende operative Analgesie.

Neben Adrenalin sollten auch die geringe Geschwindigkeit der Injektion des Lokalanästhetikums bei L₃/L₄ bzw. L₄/L₅, die sitzende Position des Patienten bis 3 min nach der Injektion und das Verabreichen der Nachinjektion erst 10 min nach der initialen Dosis der Konzentrierung des Lokalanästhetikums in dem zu blockierenden segmentalen Bereich dienen (17, 28, 59, 82, 88). Diese war auch tatsächlich zu erreichen. Bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion und Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion beschränkte sich die Ausbreitung auf durchschnittlich 13 Segmente von Th 8 bis kaudal. (Die Segmente S₄ und S₅ sind dabei nicht berücksichtigt, da auf ihre Testung verzichtet wurde.)

Gegenüber Etidocain 1 % (vergleichbare Untersuchung von Klein (43)) ergab die Erhöhung der Konzentration auf 1,5 % eine wesentliche Steigerung der segmentalen Dosis (Tab.12). Die Nachinjektion von 50 % der initialen Dosis erbrachte eine weitere Erhöhung der segmentalen Dosis (Tab. 4).

4.2. Untersuchungsergebnisse

4.2.1. Motorische Blockade

Die Latenzzeit für Bromage 1 in der vorliegenden Untersuchung entspricht den Angaben anderer Autoren für den Beginn der Blockade (4, 7, 52, 64, 83) (Tab.13).

Für die Latenzzeit der maximalen motorischen Blockade nach dem Bromage-Schema finden sich in der Literatur weit differierende Werte, bedingt durch unterschiedliche Definitionen (6, 20, 52, 62, 63, 84) (Tab. 13). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen in etwa mit denjenigen Untersuchungen überein, die Latenzzeiten für das Eintreten der einzelnen Bromage-Stufen messen; so ergibt sich z.B. für Bromage 3 ein Wert von 30 - 35 min (4, 43, 57, 87). Dieser Wert gilt auch für die Latenzzeit der maximalen motorischen Blockade in der vorliegenden Untersuchung, da hier die Intensität meist Bromage 3 betrug.

Gitschmann allerdings gibt kürzere Zeiten für das Erreichen der einzelnen Bromage-Stufen an (35).

Die elektromyographische Messung zeigte etwas kürzere Latenzzeiten für die motorische Blockade der beiden getesteten Muskeln. Dabei verlief die Blockade des m.tibialis anterior nicht bzw. nur geringfügig langsamer als die des m.quadriceps. Dies dürfte seine Ursache in der sich überlappenden segmentalen Innervation der beiden Muskeln haben (Tab. 11).

In der vorliegenden Untersuchung lagen die Halbwertszeiten des EMG und die Latenzzeiten nach dem Bromage-Schema für Etidocain 1,5 % unter denen für Etidocain 1 % in der vergleichbaren Untersuchung von Klein (43). Die Dosiserhöhung durch Nachinjektion hatte keinen weiteren Effekt (Tab. 12 und 13). Auch in der Literatur werden

keine oder nur nicht signifikante Auswirkungen einer Konzentrations- oder Dosiserhöhung auf die Latenzzeit der motorischen Blockade beschrieben (4, 6, 41, 52, 65).

Übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur (4, 6, 20, 27, 52, 57, 64, 70) (Tab. 13) erreichte die mit dem Bromage-Schema getestete Intensität der motorischen Blockade mit 88 bzw. 95 % hohe und zufriedenstellende Werte. Konzentrations- und Dosiserhöhung ließen die Intensität der motorischen Blockade, wenn auch nicht signifikant, ansteigen (Tab. 12 und 13). Die Intensivierung der motorischen Blockade durch Konzentrationserhöhung des Etidocain zeigte sich auch in anderen Untersuchungen (4, 6, 14, 27, 52, 65).

Die starke motorische Blockade des Etidocain ist vorteilhaft für Operationen, die eine Muskelrelaxation erfordern (6, 20, 89). Es stellt sich allerdings die Frage, ob die weitere Intensivierung der motorischen Blockade durch die Dosiserhöhung bei Etidocain 1,5 % mit Nachinjektion noch sinnvoll ist, da schon ohne Nachinjektion eine ausreichende Muskelrelaxation erreicht wurde.

4.2.2. Sensible Blockade

Der Wirkungsbeginn der sensiblen Blockade trat in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen (4, 5, 9, 27, 52, 62, 75) nach 4 bzw. 3 min ein (Tab. 13).

Die Latenzzeit der maximalen Ausbreitung der Anästhesie betrug etwa 30 min. Dieses Ergebnis läßt sich auch in anderen Untersuchungen finden, die die gleiche Definition verwenden (20, 45, 84). Daß sonst meist kürzere Latenzzeiten für die sensible Blockade angegeben werden, findet seine Erklärung, zumindest teilweise, in unterschiedlichen Definitionen und Testzeiträumen (4, 9, 27, 52, 63, 71, 87) (Tab. 13).

So kann die Latenzzeit bestimmt werden für Analgesie oder Anästhesie, für die Ausbreitung der sensiblen Blockade in einem begrenzten segmentalen Bereich (z.B. Punktionsstelle $\pm$ 4 Segmente (20, 83, 84)), für die maximale kraniale Ausbreitung (27) oder während eines kürzeren Testzeitraumes (Segmente mit längerer Latenzzeit gelten evtl. als ungeblockt (35, 36)).

Durch den Testzeitraum von 45 min in der vorliegenden Untersuchung wurde der Zeitpunkt erfaßt, zu dem Ausbreitung und Intensität unverändert blieben, einschließlich der Blockade der Segmente L₄ - S₂ mit einer Latenzzeit von zum Teil 35 - 40 min. Die dem Etidocain in der Literatur häufig zugeschriebene kurze Latenzzeit konnte bei dieser Definition der Testung nicht bestätigt werden.

Auch die Konzentrationserhöhung auf 1,5 % gegenüber Etidocain 1 % in der vergleichbaren Untersuchung von Klein (43) und die Dosiserhöhung durch die Nachinjektion erbrachten keine Verkürzung der Latenzzeit der sensiblen Blockade (Tab.12 und 13). In der Literatur wird bei Konzentrations- und Dosiserhöhungen ebenfalls keine Verkürzung beschrieben (4, 6, 27, 52, 65).

Kellner (41) beobachtet als positive Auswirkung der Konzentrationserhöhung von Etidocain von 1 % auf 1,5 % einen Anstieg der Blockadehäufigkeit einzelner Segmente.

4.2.3. Operative Analgesie

Die angewendete Dosierung einschließlich Adrenalinzusatz erbrachte nicht den gewünschten Effekt. Die Erhöhung der Konzentration hat sich im Blick auf die operative Analgesie nicht bewährt. Bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion versagten 46,6 % der Anästhesien. Auch die Dosiserhöhung durch Nachinjektion (bei Etidocain

1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion) erreichte nur eine nicht signifikant niedrigere Versagerquote von 26,6 % und keine durchschlagende Wirkung auf die Zuverlässigkeit der operativen Analgesie. Beide Versagerquoten sind als sehr hoch zu bewerten.

Die Beurteilung der operativen Analgesie des Etidocain in der Literatur

Hier werden solche Untersuchungen herangezogen, die die operative Analgesie definieren und Angaben machen über Erfolgs- bzw. Versagerquoten einschließlich der benötigten analgetischen Supplementierung (Analgetika und Narkotika).

Die Untersuchungen zur lumbalen Periduralanästhesie beziehen sich meist auf Etidocain 1 %; zu Etidocain 1,5 % bzw. zu den Auswirkungen einer Konzentrations- oder Dosiserhöhung gibt es nur wenige Veröffentlichungen (Tab. 14). Kellner (41) vergleicht Etidocain 1 % mit Etidocain 1,5 % (jeweils ohne Adrenalinzusatz) bei orthopädischen Operationen und beobachtet bei Etidocain 1 % in 80 % der Fälle ein Versagen der operativen Analgesie gegenüber einer Versagerquote von 70 % für Etidocain 1,5 %. Auch Koch (45) nennt für Etidocain 1,5 % ohne Adrenalin 78 % und für Etidocain 1,5 % mit Adrenalin immer noch 40 % unzureichende operative Analgesien. Das letztgenannte Ergebnis steht ganz in Übereinstimmung mit der vorliegenden Untersuchung.

Engberg (27) berichtet bei Etidocain 1 % in 16,6 % der Fälle von anhaltenden Schmerzen, die eine Supplementierung mit Narkotika notwendig machten. Dabei traten die Schmerzen nur bei Extremitätenoperationen, nicht aber bei Bauchoperationen auf. Gitschmann/Nolte (35) verzeichnen bei Varizenextraktionen eine Versagerquote von 35,7 %. Weitere Untersucher beschreiben unter der Operation starke, stumpfe

oder brennende Schmerzen, zum Teil auch beim Hautschnitt, die in vorher als anästhetisch getesteten Bereichen auftraten. Sie machten eine Supplementierung mit Narkotika erforderlich (62, 64, 75, 87) (Tab.14).

Viszeraler Schmerz (afferente Impulse der Bauch- und Beckenviszera) trat bei entsprechenden Operationen in 11 % bis über 50 % der Periduralanästhesien mit Etidocain auf und mußte mit Analgetika, Opiaten i.v. oder Inhalationsnarkose supplementiert werden (4, 5, 62, 70, 86). Die Häufigkeit des viszeralen Schmerzes bezeichnen Bridenbaugh (5), Oosters (70) und Tammisto (86) bei Etidocain als ähnlich hoch wie bei anderen Lokalanästhetika. Bromage (9) und Moore (62) beurteilen die Blockade des viszeralen Schmerzes bei Etidocain als weniger effektiv als bei Bupivacain (Tab. 15).

Für die thorakale bzw. kaudale Periduralanästhesie mit Etidocain wird teils eine gute Analgesie angegeben, teils ließ sich ein Versagen durch Konzentrations- oder Dosiserhöhung beheben (15, 76, 79).

Periduralanästhesien mit Etidocain in der Geburtshilfe bewirken bei abdominellen Entbindungen nur eine schwache und unzuverlässige sensible Blockade, besonders im Vergleich zu Bupivacain (10); Datta z.B. beobachtete bei 50 % unzureichende operative Analgesien, die eine Allgemeinnarkose nötig machten (24). Lunds Untersuchungen (53) sind mit den übrigen nicht vergleichbar, da er zusätzlich Narkotika verabreichte.

Auch bei der vaginalen Entbindung treten die spezifischen Eigenschaften des Etidocain in Erscheinung: seine schwache, inkomplette analgetische Wirkung bei intensiver motorischer Blockade, die für Entbindungen nachteilig ist (10, 29, 60, 73, 90).

Zufriedenstellende operative Analgesie durch Mischung von Etidocain mit Bupivacain?

Periduralanästhesien mit Bupivacain zeichnen sich aus durch eine gute sensible Blockade. Im Hinblick auf ihre operative Analgesie gelten sie als zuverlässiger als Anästhesien mit Etidocain. Angaben über die Versagerquoten bei Bupivacain liegen meist bei 5 - 10 % (25, 26, 27, 35, 41, 44, 48, 61, 72, 85) (Tab. 14).

Die Kombination von Etidocain 1,0 % mit Bupivacain HCl 0,5 % ließ eine gute analgetische Potenz und Zuverlässigkeit erhoffen, verbunden mit einer intensiven motorischen Blockade.

Aus der Literatur ergab sich kein klares Bild über die zu erwartende Wirkung der Mischungen von Lokalanästhetika. Bei der Kombination von Tetracain mit kurzwirkenden Lokalanästhetika für periphere Nervenblockaden soll die Latenzzeit der kurzwirkenden Komponente erhalten bleiben, während die Dauer verlängert ist, jedoch unter der Wirkungsdauer der langwirkenden Komponente bleibt (19). Bezüglich der Periduralanästhesie sind keine deutlichen Auswirkungen beschrieben. Bei der intradermalen Injektion von Bupivacain und Chloroprocain war für die Mischung die Dauer der Anästhesie wesentlich verkürzt gegenüber der alleinigen Injektion von Bupivacain (42).

In der vorliegenden Untersuchung schlug der Versuch fehl, durch die Mischung von Etidocain 1,0 % mit Bupivacain 0,5 % eine ausreichende operative Analgesie zu erreichen. Auch hier war die Wirkung der Mischung schlechter als die Wirkung ihrer einzelnen Komponenten. Ihr Versagen kann man evtl. auch dadurch erklären, daß beide Komponenten durch die Mischung nur noch in halber Konzentration vorlagen.

Mögliche Ursachen und Erklärungen für die unvollständige operative Analgesie des Etidocain

Bei den Patienten mit unvollständiger operativer Analgesie des Etidocain handelte es sich meist um jüngere Patienten. Eine Ursache dafür könnte sein, daß beim jungen Menschen ein Teil des Lokalanästhetikums durch die foramina intervertebrales verlorengeht, während es sich beim alten Menschen verstärkt longitudinal ausbreitet. Darüber hinaus nimmt im Alter die Zahl der zu blockierenden Nervenfasern ab (8, 11, 32, 33). Da aber das Lokalanästhetikum in der vorliegenden Untersuchung auch bei jungen Patienten in hoher Konzentration und mit ausreichendem Volumen injiziert wurde, ist es fraglich, ob die genannten anatomischen Verhältnisse noch am Versagen der Anästhesie beteiligt sein können.

Ungeblockte Segmente besonders der dicken Wurzeln sollen nach Galindo (33) im Zusammenhang mit dem Auftreten von Schmerzen während der Operation stehen. In der vorliegenden Untersuchung ließen sie sich bei der präoperativen Testung nur vereinzelt feststellen. Da sie aber sowohl bei Patienten mit vollständiger als auch mit unvollständiger operativer Analgesie auftraten, konnten wir von ihrem Vorhandensein nicht notwendigerweise auf ein operatives Versagen der Analgesie schließen. Sie sind daher auch nicht unbedingt für das Versagen verantwortlich zu machen. Ebenso bieten Operationsregion und -art, Punktionsstelle, die Dosis in mg/Segment und andere mögliche Einflußfaktoren (vgl. Tab. 9) keine Erklärung für das Auftreten unvollständiger operativer Analgesie.

Da sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung keine hinreichende Erklärung für die unzuverlässige operative Analgesie des Etidocain ableiten läßt, müssen hierzu theoretische Modelle und spezielle Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Etidocain herangezogen werden.

Modelle zur Erklärung der unvollständigen operativen Analgesie des Etidocain

Die Kombination von schwacher analgetischer Wirksamkeit und starker motorischer Blockade bei Etidocain ist im Vergleich zur Wirkung anderer Lokalanästhetika ungewöhnlich (9, 10, 30, 68) und durch das klassische Modell der Nervenblockade nicht zu erklären. Dieses Modell geht davon aus, daß die dünnen, unmyelinisierten (C-) und die leicht myelinisierten (A δ -)Schmerzfasern früher und mit einer geringeren Hemmkonzentration blockiert werden als die stark myelinisierten motorischen (A α -)Fasern (18, 56, 92).

Bei peripheren Nervenblockaden stellten mehrere Untersucher fest, daß die verschiedenen Fasergruppen für jedes Lokalanästhetikum jeweils eine spezifische Empfindlichkeit zeigen (30, 47, 89) und speziell Etidocain zu sensiblen Fasern eine geringere Affinität als zu motorischen besitzt.

Als Erklärung hierfür gilt seine hohe Lipidlöslichkeit. Aufgrund dieser physikochemischen Eigenschaft penetriert Etidocain leichter in die stark myelinisierten Nervenscheiden der motorischen Fasern als in die weniger bzw. unmyelinisierten Schmerzfasern (14, 27, 34). Ein Autor zieht daraus den Schluß, daß sich bei Konzentrationserhöhung die Moleküle des Etidocain vermehrt in den stark myelinisierten motorischen Fasern und vergleichsweise weniger in den Schmerzfasern ansammeln (14). Dadurch werde eine Verstärkung der motorischen Blockade bei nur geringerem Effekt auf die sensible Blockade bewirkt (51).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stimmen insoweit mit diesen Überlegungen überein, als die Anwendung einer hohen Konzentration und Dosis keine wesentliche Ver-

besserung der operativen Analgesie mit sich brachte.

Unterscheidet man die verschiedenen Schmerzfasern nach ihrem Myelinisierungsgrad (92), so werden nach dem Modell der Lipidlöslichkeit die leicht myelinisierten A δ -Fasern, die den Oberflächenschmerz leiten, besser blockiert als die unmyelinisierten C-Fasern, die den Tiefenschmerz leiten. In Einklang damit entsprechen die von den Patienten der vorliegenden Untersuchung angegebenen Schmerzqualitäten weitgehend der Charakteristik des Tiefenschmerzes.

Auch die Erklärung Bromage's (8, 9, 11) basiert auf der hohen Lipidlöslichkeit des Etidocain und darüber hinaus auf seiner Blockade intraspinaler Bahnen bei Periduralanästhesie. Die Wirkung des Etidocain am Spinalmark ließ sich im Tierexperiment zeigen als Blockade der Nervenleitung innerhalb des Rückenmarks und als Verminderung der Leitung vom sensomotorischen Cortex zum unteren Rückenmark (23).

Nach Bromage penetriert das Etidocain aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit tiefer als andere Lokalanästhetika. Es blockiert dadurch nicht nur die oberflächlich liegenden sensiblen Bahnen, sondern auch die motorischen Pyramidenbahn-Fasern, die ungeblockt zusätzlich inhibitorisch auf die Schmerzbahnen wirken (8). Somit werden Schmerzstimuli in wenigen ungeblockt verbliebenen sensiblen Bahnen aufgrund der Blockade der Pyramidenbahn stärker durchgelassen.

Die verstärkte motorische Blockade des Etidocain müßte man im Blick auf diesen antianalgetischen Effekt eher als Nachteil werten. Allerdings ist zu fragen, inwieweit sensible Bahnen überhaupt ungeblockt verbleiben, da sie oberflächlicher liegen und demnach schon vor den motorischen Bahnen vom Lokalanästhetikum passiert werden. Die Blockade intraspinaler Bahnen kann jedenfalls nicht ausschließliche

Erklärung der schwachen sensiblen Blockade des Etidocain sein, da diese auch bei peripheren Nervenblockaden (s.o.) zu beobachten ist.

Ein für Periduralanästhesien und periphere Nervenblockaden anwendbares Erklärungsmodell macht den geringen Einfluß der Impulsfrequenz auf die Wirkung des Etidocain für seine schwache analgetische Blockade verantwortlich (78).

In elektrophysiologischen Untersuchungen am isolierten Tiernerven fand man für verschiedene Lokalanästhetika unterschiedliche Frequenzabhängigkeit ihrer lokalanästhetischen Wirkung (31, 78). Bupivacain und Lidocain zeigten eine deutliche Frequenzabhängigkeit; ihre Blockade sensibler Fasern ließ sich unter hoher Stimulationsfrequenz verstärken (31). Diese Wirkung beruht auf einer Verlängerung der Refraktärperiode durch das Lokalanästhetikum (78). Da Schmerzreize hochfrequent kodiert sein müssen, um wahrgenommen zu werden, wird durch die Verlängerung der Refraktärperiode eine effektive sensible Blockade bewirkt.

Scurlock (78) sieht die Begründung für die schwache sensible Blockade des Etidocain darin, daß es nur geringe Frequenzabhängigkeit zeigt und somit auch keine Verlängerung der Refraktärperiode bewirken kann.

Auch dieses Modell bleibt nicht völlig unwidersprochen, da Courtney (21) auch bei Etidocain eine frequenzabhängige Wirkungsverstärkung beobachtete. Wie für Bupivacain und Lidocain fand er auch für Etidocain etwa gleiche frequenzabhängige Intensivierung des Basalblocks.

Die genannten Modelle greifen unterschiedliche physikochemische und elektrophysiologische Eigenschaften des Etidocain auf und leiten seine Wirkungsweise aus ihnen ab. Sie geben einige Hinweise darauf, wie die unvollständige operative Analgesie des Etidocain zustande kommen könnte.

Eine endgültige Erklärung für die unvollständige operative Analgesie des Etidocain läßt sich aus den genannten Theorien jedoch noch nicht ableiten.

5. Klinische Bedeutung

Ebenso wie die 1 %ige Lösung erbringt auch Etidocain 1,5 % mit Adrenalinzusatz in der Anwendung zur Periduralanästhesie keine ausreichende operative Analgesie. Auch durch Nachinjektion bzw. Mischung mit Bupivacain 0,5 % kann keine zufriedenstellende operative Analgesie erreicht werden.

Etidocain ist daher zur Periduralanästhesie bei Operationen an den unteren Extremitäten als alleiniges Lokalanästhetikum nicht geeignet.

Soll eine optimale Muskelrelaxation erzielt werden, empfiehlt sich seine Anwendung in Kombination mit einem vollständige Analgesie gewährleistenden Lokalanästhetikum. Dabei genügt eine Einzelinjektion von Etidocain 1 % oder 1,5 % vor oder nach Verabreichen des anderen Lokalanästhetikums.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung sollte überprüft werden, ob die unzuverlässige operative Analgesie von Etidocain 1 % bei Periduralanästhesie durch Zusatz von Adrenalin, Erhöhung der Konzentration auf 1,5 %, Steigerung der Dosis durch Nachinjektion oder aber durch Mischung mit Bupivacain zu beheben sei.

Etidocain 1,5 % + Adrenalin wurde zur lumbalen Periduralanästhesie für Operationen an der unteren Extremität angewendet. Zur Testung der motorischen Blockade diente das Bromage-Schema und elektromyographische Messungen über dem m.quadriceps und dem m.tibialis anterior. Die Ausbreitung der sensiblen Blockade wurde mit der Nadelstichmethode getestet. Die Beurteilung der operativen Analgesie erfolgte anhand der Schmerzfreiheit bzw. Schmerzwahrnehmung des Patienten und der erforderlichen analgetischen Supplementierung.

Die mit dem Bromage-Schema getestete Intensität der motorischen Blockade lag für Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion bei 88 %, für Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion bei 95 %. Die Latenzzeit betrug für beide Gruppen etwa 30 min.

Auch die elektromyographisch gemessene Blockade zeigte in beiden Gruppen einen ähnlichen Verlauf. Die Kraft war beim m.quadriceps nach 8,7 bzw. 8,6 min und beim m.tibialis anterior nach 7,1 bzw. 9,1 min auf 50 % abgefallen. Alle bis auf einen Patienten erreichten eine vollständige Blockade der beiden Muskeln.

Die Entwicklung der sensiblen Blockade verlief für Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion und Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion gleich. Die

Ausbreitung der Anästhesie erfaßte im Mittel 12 Segmente. Die Latenzzeit der maximalen Ausbreitung der Anästhesie lag bei etwa 30 min.

Die operative Analgesie des Etidocain blieb in der vorliegenden Untersuchung unzureichend. Bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion war sie zu 46,6 % unvollständig, bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion immer noch zu 26,6 %. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant.

Die Mischung von Etidocain 1,0 % mit Bupivacain HCl 0,5 % (mit Adrenalin) erreichte in 4 von 5 Fällen nur eine unvollständige Analgesie.

Etidocain 1,5 % bewirkt eine sehr tiefe und anhaltende motorische Blockade, deren Verlauf sich mit der elektromyographischen Messung gut aufzeichnen läßt. Die Entwicklung der sensiblen Blockade kann mit der Nadelstichmethode verfolgt werden. Über die intraoperative Analgesie erlaubt die Nadelstichmethode jedoch keine zuverlässige Aussage.

Die Schwäche des Etidocain besteht aber gerade in seiner häufig unvollständigen operativen Analgesie. Sie läßt sich auch durch Zusatz von Adrenalin, Erhöhung der Konzentration auf 1,5 %, Steigerung der Dosis durch Nachinjektion oder aber durch Mischung mit Bupivacain nicht beheben.

Die Verwendung des Etidocain bei Periduralanästhesie kann zur Muskelrelaxation empfohlen werden, wenn die Analgesie durch ein anderes Lokalanästhetikum gewährleistet ist.

7. Literatur

1. Abdel-Salam AR, Vonwiller JB, Scott DB. Evaluation of etidocaine in extradural block. Br J Anaesth 1975; 47: 1081-6.
2. Barclay DL, Renegar OJ, Nelson EW. The influence of inferior vena cava compression on the level of spinal anesthesia. Am J Obst Gynec 1968; 101: 792-800.
3. Bennett RG, Robins P. Etidocaine, a new local anesthetic. J Dermatol Surg Oncol 1979; 5: 551-3.
4. Bridenbaugh PO, Balfour RI, Bridenbaugh LD, Lysons DF. Bupivacaine and etidocaine for lumbar epidural anesthesia for intraabdominal pelvic surgery, a double-blind study. Anesthesiology 1976; 45: 560-4.
5. Bridenbaugh PO, Moore DC, Bridenbaugh LD, Thompson GE. Clinical efficacy of etidocaine for intercostal nerve block and lumbar epidural block: double-blind comparisons with tetracaine and lidocaine. Acta Anaesth Scand 1974; 18: 172-5.
6. Bridenbaugh PO, Tucker GT, Moore DC, Bridenbaugh LD, Thompson GE. Etidocaine: clinical evaluation for intercostal nerve block and lumbar epidural block. Anesth Analg 1973; 52: 407-13.
7. Bridenbaugh PO, Tucker GT, Moore DC, Bridenbaugh LD, Thompson GE, Balfour RI. Role of epinephrine in regional block anesthesia with etidocaine: a double-blind study. Anesth Analg 1974; 53: 430-6.

8. Bromage PR. Epidural analgesia. Philadelphia, London, Toronto: Saunders, 1978: 118-55.
9. Bromage PR, O'Beirn P, Dunford LA. Etidocaine: a clinical evaluation for regional analgesia in surgery. *Canad Anaesth Soc J* 1974; 21: 523-34.
10. Bromage PR, Datta S, Dunford LA. Etidocaine: an evaluation in epidural analgesia for obstetrics. *Canad Anaesth Soc J* 1974; 21: 535-45.
11. Bromage PR. Mechanism of action of extradural analgesia. *Br J Anaesth* 1975; 47: 199-211.
12. Bromage PR, Burfoot MF, Crowell DE, Pettigrew RT. Quality of epidural blockade: I Influence of physical factors. *Br J Anaesth* 1964; 36: 342-352.
13. Bromage PR. Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action: a statistical study. *Br J Anaesth* 1962; 34: 161-78.
14. Buckley FP, Littlewood DG, Covino BG, Scott DB. Effects of adrenaline and the concentration of solution on extradural block with etidocaine. *Br J Anaesth* 1978; 50: 171-5.
15. Buckley P, Simpson R. Relief of pain following upper abdominal operations by thoracic epidural block with etidocaine. *Acta Anaesth Scand* 1975; Suppl. 60: 76-9.

16. Chamberlain DP, Crawford RD. Integrated electromyographic measurement of abdominal motor blockade in epidural anesthesia: a comparison of bupivacaine and etidocaine. *Anesthesiology* 1981; 55: A 157.
17. Cheng PA. The anatomical and clinical aspects of epidural anesthesia. *Anesth. Analg* 1963; 42: 398-406.
18. Chott F. Die peridurale Anaesthesie. In: Frey R, Hügin W, Mayrhofer O. *Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1977: 429-36.
19. Cohen SE. The rational use of local anesthetic mixtures. *Reg Anesth* 1979; 4: 11-2.
20. Cousins MJ, Augustus JA, Cleason M, Morgan DJ, Thomas J. Epidural block for abdominal surgery: aspects of clinical pharmacology of etidocaine. *Anaesth Intens Care* 1978; 6: 105-15.
21. Courtney KR, Kendig JJ, Cohen EN. Frequency-dependent conduction block: the role of nerve impulse pattern in local anesthetic potency. *Anesthesiology* 1978; 48: 111-7.
22. Covino BG, Vassallo HG. *Local anesthetics: mechanisms of action and clinical use*. New York: Grune & Stratton, 1976.
23. Cusick JF, Abram SE, Myklebust MS. Neural effects of epidural anesthetics. *Anesthesiology* 1979; 51: S 227.

24. Datta S, Corke BC, Alper MH, Brown WU, Ostheimer GW, Weiss JB. Epidural anesthesia for cesarean section: a comparison of bupivacaine, chloroprocaine, and etidocaine. *Anesthesiology* 1980; 52: 48-51.
25. Dhuner KG. Bupivacain - Übersicht und eigene Erfahrungen. In: Nolte H, Meyer J. Regionale Anästhesie mit dem Langzeitanästhetikum Bupivacain. Stuttgart: Thieme, 1971: 19-22.
26. Eckstein K-L, Vicente-Eckstein A, Steiner R, Mißler U. Klinische Erprobung von Bupivacain-CO₂. *Regional-Anästhesie* 1978; 1: 27-31.
27. Engberg G, Holmdahl MH, Edström HH. A comparison of the local anesthetic properties of bupivacaine and two new long-acting agents, HS 37 and etidocaine, in epidural analgesia. *Acta Anaesth Scand* 1974; 18: 277-89.
28. Erdemir HA, Soper LE, Sweet RB. Studies of factors affecting peridural anaesthesia. *Anesth Analg* 1965; 44: 400-4.
29. Finucane BT, McCraney JM, Bush DF. Double-blind comparison of lidocaine and etidocaine during continuous epidural anesthesia for vaginal delivery. *South Med J* 1978; 71: 667-9.
30. Fruhstorfer H. Differenzierte Ulnarisblockade mit mittellang- und langwirkenden Lokalanästhetika (Mepivacain, Bupivacain, Etidocain). In: Meyer J, Nolte H. Pharmakologie, Toxikologie und klinische Anwendung langwirkender Lokalanästhetika. Stuttgart: Thieme, 1977: 24-31.

31. Galindo A, Withcher T. Blockade of sensory and motor pathways by bupivacaine, etidocaine, and lidocaine. Clinical significance of spinal ganglion vulnerability. *Regional Anesthesia* 1982; 7: 7-13.
32. Galindo A, Benavides O, Ortega de Munos S, Bonilla O, Pena R. Comparison of anesthetic solutions used in lumbar and caudal peridural anesthesia. *Anesth Analg* 1978; 57: 175-9.
33. Galindo A, Hernandez J, Benavides O, Ortegón de Munoz S, Bonica JJ. Quality of spinal extradural anaesthesia: the influence of spinal nerve root diameter. *Br J Anaesth* 1975; 47: 41-7.
34. Gissen AJ, Govino BG, Gregus J. Differential sensitivity of fast and slow fibers in mammalian nerve. III. Effect of etidocaine and bupivacaine on fast/slow fibers. *Anesth Analg* 1982; 61: 570-5.
35. Gitschmann J, Nolte H. Comparative study with etidocaine and bupivacaine in epidural block. *Acta Anaesth Scand* 1975; Suppl. 60: 55-9.
36. Gitschmann J, Gerstenberger L. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungszeit und den Wirkungsgrad von Bupivacain und Etidocain bei Periduralanästhesien. In: Meyer J, Nolte H. *Pharmakologie, Toxikologie und klinische Anwendung langwirkender Lokalanästhetika*. Stuttgart: Thieme, 1977: 62-8.
37. Gitschmann J, Radtke H, Nolte H, Fruhstorfer H, Zenz M. Vergleichende Untersuchungen über die Wirkungszeit und den Wirkungsgrad von Bupivacain und dem neuen langwirkenden Lokalanästhetikum Etidocain - vorläufige Mitteilung -. *Anaesthesist* 1974; 23: 438-42.

38. Hansen K, Schliak H. Segmentale Innervation - Ihre Bedeutung für Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme, 1962.
39. Hargrove L. Discussion III. In: Löfström B, ed. Clinical experience with long-acting local anaesthetics. Acta Anaesth Scand 1975; Suppl. 60: 110.
40. Hussar DA. New drugs of 1976. Etidocaine hydrochloride. Am J Pharm 1977; 149: 19-21.
41. Kellner G. Sensible und motorische Blockade langwirkender Lokalanästhetika bei Periduralanästhesie. Diss. Mainz 1982.
42. Kim J-M, Goto H, Arakawa K. Duration of bupivacaine intradermal anesthesia when the bupivacaine is mixed with chloroprocaine. Anesth Analg 1979; 58: 364-6.
43. Klein A. Das Integral des Elektromyogramms zur Beurteilung der motorischen Blockade bei Periduralanästhesie. Vergleich von CO₂-Bupivacain 0,5 % und Etidocain 1 % zur Periduralanästhesie. Diss. Mainz 1983.
44. Knoche E, Traub E, Dick W. Bupivacain-HCl und Bupivacain-CO₂. Vergleichende Untersuchungen während der kontinuierlichen Periduralanaesthesia in der Geburtshilfe. Regional-Anaesthesia 1979; 2: 36-42.
45. Koch T. Periduralanaesthesia mit Etidocain - Klinisch experimentelle Untersuchungen zum Einfluß von Vasokonstriktoren auf die sensible und vegetative Blockade. Diss. Mainz 1982.

46. Lanz E, Theiss D, Kellner G, Zimmer M, Staudte H-W. Assessment of motor blockade during epidural anesthesia. *Anesth Analg* (im Druck).
47. Löfström B. Blocking characteristics of etidocaine. *Acta Anaesth Scand* 1975; Suppl. 60: 21-4.
48. Lund PC, Cwik JC, Vallesteros F. Bupivacaine - a new long-acting local anesthetic agent. A preliminary clinical and laboratory report. *Anesth Analg* 1970; 49: 103-13.
49. Lund PC. Double blind peridural study of 1,0 % Duranest^R with and without epinephrine. Worcester, Massachusetts: Astra Pharmaceutical Products, Inc.
50. Lund PC, Bush DF, Covino BG. Determinants of etidocaine concentration in the blood. *Anesthesiology* 1975; 42: 497-503.
51. Lund PC, Cwik JC, Gannon RT. Etidocaine (Duranest^R): a clinical and laboratory evaluation. *Acta Anaesth Scand* 1974; 18: 176-88.
52. Lund PC, Cwik JC, Pagdanganan RT. Etidocaine - a new long-acting local anesthetic agent: a clinical evaluation. *Anesth Analg* 1973; 52: 482-94.
53. Lund PC, Cwik JC, Gannon RT, Vassallo HG. Etidocaine for caesarean section - effects on mother and baby. *Br J Anaesth* 1977; 49: 457-60.
54. Mather LE, Tucker GT, Murphy TM, Stanton-Hicks M, Bonica JJ. Cardiovascular and subjective central nervous system effects of long-acting local anaesthetics in man. *Anaesth Intens Care* 1979; 7: 215-21.

55. Mather LE, Tucker GT, Murphy TM, Stanton-Hicks M, Bonica JJ. The effects of adding adrenaline to etidocaine and lignocaine in extradural anaesthesia II: pharmacokinetics. *Br J Anaesth* 1976; 48: 989-94.
56. Mather LE, Cousins MJ. Local anaesthetics and their current clinical use. *Drugs* 1979; 18: 185-205.
57. Mathieu K. Periduralanaesthesie mit Etidocain - Klinische und dynamometrische Messungen zum Einfluß von Vasokonstriktoren auf die motorische Blockade. Diss. Mainz 1982.
58. Meyer J, Naschef W. Plasmaspiegel und toxische Reaktionen nach intravenöser Applikation von Bupivacain und Etidocain. In: Meyer J, Nolte H. *Pharmakologie, Toxikologie und klinische Anwendung langwirkender Lokalanästhetika*. Stuttgart: Thieme, 1977: 92-9.
59. Moir DD. Extradural analgesia for caesarean section. *Br J Anaesth* 1979; 51: 79-80.
60. Moore DC, Bridenbaugh PO, Bridenbaugh LD, Thompson GE, Balfour RI, Lysons DF. Bupivacaine compared with etidocaine for vaginal delivery. *Anesth Analg* 1975; 54: 250-6.
61. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bridenbaugh PO, Tucker GT. Bupivacaine hydrochloride: laboratory and clinical studies. *Anesthesiology* 1970; 32: 78-83.
62. Moore DC, Bridenbaugh PO, Bridenbaugh LD, Thompson GE, Balfour RI, Lysons DF. A double-blind study of bupivacaine and etidocaine for epidural (peridural) block. *Anesth Analg* 1974; 53: 690-7.

63. Murphy TM, Mather LE, Stanton-Hicks M, Bonica JJ, Tucker GT. The effects of adding adrenaline to etidocaine and lignocaine in extradural anaesthesia I: block characteristics and cardiovascular effects. *Br J Anaesth* 1976; 48: 893-7.
64. Niesel HC, Münch I. Experience with etidocaine and bupivacaine in epidural analgesia. *Acta Anaesth Scand* 1975; Suppl. 60: 60-3.
65. Niesel HC, Münch I, Rodriguez P, Wilsmann I. Klinische Untersuchungen über ein neues langwirkendes Lokalanästhetikum - Etidocaine. *Anaesthesist* 1974; 23: 434-7.
66. Niesel HC, Wilsmann I. Die Periduralanästhesie mit Bupivacain und Etidocain ohne Adrenalinzusatz. In: Meyer J, Nolte H. *Pharmakologie, Toxikologie und klinische Anwendung langwirkender Lokalanästhetika*. Stuttgart: Thieme, 1977: 56-61.
67. Nolte H. Physiologie und Pathophysiologie der subarachnoidalen und epiduralen Blockade. *Regional-Anaesthesie* 1978; 1: 3-10.
68. Nolte H, Farrar MD. Upper arm blocks: differential modalities. *Int Anesthesiol Clin* 1978; 16: 183-98.
69. Nolte H, Foldes FF, Nagashima H, Meyer J, Zerebrospinal- und Blutspiegel nach Periduralanästhesie mit Bupivacain. In: Meyer J, Nolte H. *Pharmakologie, Toxikologie und klinische Anwendung langwirkender Lokalanästhetika*. Stuttgart: Thieme, 1977: 79-84.

70. Oosters M. Epidural anesthesia for surgery. A comparative double-blind study of etidocaine and bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977; 28: 61-74.
71. Paradis B, Fournier L. An evaluation of etidocaine (Duranest^R): a new local anaesthetic agent. *Canad Anaesth Soc J* 1975; 22: 70-5.
72. Pentti OM. Bupivacaine in caudal anaesthesia for anal surgery. *Regional-Anaesthesie* 1978; 1: 74-8.
73. Phillips G. A double-blind trial of bupivacaine and etidocaine in epidural block for surgical induction of labour. *Acta Anaesth Scand* 1975; Suppl. 60: 94-6.
74. Poeck K. *Neurologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1977: 325-9.
75. Raksamani A, Edelist G. A comparison of etidocaine and lidocaine in epidural analgesia for surgery. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 70-4.
76. Renck H, Edström H. Thoracic epidural analgesia - a double blind study between etidocaine and bupivacaine. *Acta Anaesth Scand* 1975; Suppl. 60: 72-5.
77. Scott DB. Evaluation of clinical tolerance of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1975; 47: 328-32.
78. Scurlock JE, Meymaris E, Gregus J. The clinical character of local anesthetics: a function of frequency-dependent conduction block. *Acta Anaesth Scand* 1978; 22: 601-8.

79. Seow LT, Chiu HH, Tye CY. Clinical evaluation of etidocaine in continuous caudal analgesia for pelvic floor repair and post-operative pain relief. *Anaesth Intens Care* 1976; 4: 239-44.
80. Sharrock NE. The influence of height on epidural spread in young and old patients. *Anesthesiology* 1979; 51:S 224.
81. Sinclair CJ, Scott DB. Double-blind comparison of 0,75 % bupivacaine and 1,5 % etidocaine with and without epinephrine in epidural block. ASRA, 7th annual meeting, surgical regional anesthesia, March 18-21, 1982, Hyatt del Monte, Monterey, California.
82. Stanton-Hicks M. Clinical uses of epidural anesthesia *Int Anesthesiol Clin* 1978; 16: 91-133.
83. Stanton-Hicks M, Murphy TM, Bonica JJ, Mather LE, Tucker GT. Effects of extradural block: comparison of the properties, circulatory effects and pharmacokinetics of etidocaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1976; 48: 575-86.
84. Stanton-Hicks M, Murphy TM, Bonica JJ, Berges PU, Mather LE, Tucker GT. Effects of peridural block: V. Properties, circulatory effects, and blood levels of etidocaine and lidocaine. *Anesthesiology* 1975; 42: 398-407.
85. Steel GC, Massey Dawkins CJ. Extradural lumbar block with bupivacaine. A clinical trial in lower abdominal and perineal surgery. *Anaesthesia* 1968; 23: 14-9.
86. Tammisto T, Rosenberg P, Tigerstedt I. Comparison between bupivacaine and etidocaine in lumbar epidural block for urological surgery. *Acta Anaesth Scand* 1975; Suppl.60: 68-71.

87. Thorn Alquist A-M, Edström H. Effects of different concentrations of adrenaline on epidural analgesia with etidocaine. Acta Anaesth Scand 1975; Suppl.60: 64-7.
88. Tucker GT, Mather LE. Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. Clin Pharmacokin 1979; 4: 241-78.
89. Wencker KH, Fruhstorfer H, Nolte H. Axilläre Plexus-anästhesie mit langwirkenden Lokalanästhetika. Eine vergleichende Untersuchung zwischen Etidocain und Bupivacain. Anaesthesist 1975; 24: 521-5.
90. Wilson J. A double-blind comparison of single doses of etidocaine 1 % and bupivacaine 0,5 % during continuous lumbar epidural block in obstetrics. Acta Anaesth Scand 1975; Suppl. 60: 97-9.
91. Wise RP. Pain and the analgesic drugs. In: Churchill-Davidson HC. A practice of anaesthesia. 4th ed. London, 1978: 1032-1130.
92. Zipf HF. Schmerzauslösung und Wirkungsmechanismus der Lokalanästhesie. In: Killian H. Lokalanästhesie und Lokalanästhetika. Stuttgart, 1973: 13-41.

8. Anhang

Tabellen Nr. 1 - 15

Abbildungen Nr. 1 - 14

Tabelle 1. Verteilung der Operationsregionen und Operationsarten, Auflistung der einzelnen Patienten geordnet nach der Qualität der operativen Analgesie

Etidocain 1,5 % + Adr. als einmal.Inj.

Etidocain 1,5 % + Adr. mit Nachinjektion

Pat.Nr. (vgl.Tab.7)	Operationsregion	Operationsart	Pat.Nr. (vgl.Tab.7)	Operationsregion	Operationsart
1	Hüfte	Winkelplattenwechs.	1	Hüfte/Untersch.	Spongiosaplastik
2	Patella	Metallentfernung	2	Hüfte	Totalprothesen-Ausb.
3	Tibiakopf	Metallentfernung	3	Unterschenkel	Mark-Nagelung
4	Unterschenkel	Metallentfernung	4	Hüfte	Endoprothese
5	Hüfte	Winkelplatte	5	Hüfte	Endoprothese
6	Oberschenkel	Mark-Nagelung	6	Obersch./Knie	Mark-Nagelung/Punktion
7	Knie	Meniskus	7	Oberschenkel	Zemententfernung
8	Hüfte	Metallentfernung	8	Unterschenkel/ Oberschenkel	Mark-Nagelung/ Hauttransplantation
9	Patella	Metallentfernung	9	Oberschenkel	Metallentfernung
10	Unterschenkel	Mark-Nagelung	10	Tibia	Metallentfernung
11	Oberschenkel	Metallentfernung	11	Oberschenkel	Metallentf.u.Nagelung
12	Hüfte	Winkelplatte	12	Kreuzband	Plastik
13	Oberschenkel	Mark-Nagelung	13	Unterschenkel	Metallentfernung
14	Knie	Bandnaht	14	Oberschenkel	Mark-Nagelung
15	Oberschenkel	Platte	15	Knie	Bandnaht
unvollständige operat. Analgesie			unvollst. op. Analg.		
vollständige operative Analgesie			vollständige operative Analgesie		

Tabelle 2a. Patienten der Gruppe Etidocain 1,5 % + Adr. als einmalige Injektion, Daten und Ergebnisse

Pat.-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Pat.-Initialen	K.H.	S.K.	G.J.	S.D.	L.W.	H.D.	B.B.	K.G.	G.W.	B.R.	K.B.	W.M.	G.R.	S.G.	L.M.
Geschlecht	w	m	m	m	m	m	m	w	m	m	m	w	m	m	w
Alter (J.)	74	68	57	40	78	24	34	65	41	19	27	67	17	25	16
Größe (cm)	155	178	175	177	181	170	172	168	177	178	178	162	180	175	170
Gewicht (kg)	45	80	80	61	70	60	86	70	74	63	66	56	70	68	56
Bauchdeckenniveau (über, in, unter Thoraxniveau)	in	in	in	in	in	unter	in	über	in	in	in	in	in	in	in
LA-Dosis insgesamt (ml)	18	23	25	28	22	32	28	20	28	32	31	20	30	30	28
LA-Dosis pro bl. Segm. (mg)	16,9	24,6	26,8	35	20,6	48	26,2	20	30	40	51,7	17,6	64,3	32,1	46,7
<u>Mot. Blockade:</u>															
Latenzzeit (min) für: Bromage 1	10	5	5	10	5	5	5	10	10	5	5	10	5	5	5
Bromage 2	20	20	15	15	10	15	10	15	25	20	20	20	10	15	15
Bromage 3	30	30	-	45	30	40	.	25	-	-	-	-	30	40	35
maximale Bromage-Stufe	3	3	2	3	3	3	.	3	2	2	2	2	3	3	3
EMG m. quadr.: y ₀	540	265	114	569	208	201	102	348	101	100	231	132	785	184	450
α	0,148	0,177	0,127	0,290	0,315	0,259	0,249	0,213	0,128	0,137	0,125	0,122	0,366	0,297	0,312
t _{50%}	16,1	9,4	6,5	8,4	4,1	5,4	2,9	9,1	5,4	5,1	12,2	8,0	7,5	4,4	7,0
EMG m. tib. ant.: y ₀	182	284	245	131	83	142	107	265	108	72	94	98	113	83	125
α	0,104	0,235	0,247	0,096	0,152	0,208	0,207	0,203	0,128	0,086	0,059	0,082	0,20	0,183	0,132
t _{50%}	12,4	7,4	6,4	10,0	3,3	5,0	3,7	8,2	6,0	4,2	10,9	8,2	4,1	2,8	6,9

Tabelle 2a. (Fortsetzung)

Pat.-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sensible Block.:															
Wirkungsbeginn (min)	5	5	.	5	4	4	4	5	3	2	4	4	6	3	5
Anzahl der analg. Segmente (bis einschließl. S ₃)	16	14	14	12	16	10	16	15	14	12	9	17	7	14	9
Anzahl der anästhet. Segmente	16	14	13	10	16	9	16	15	11	11	4	17	6	13	9
Kraniales Analgesieniveau	Th 5	Th 7	Th 7	Th 9	Th 5	Th 11	Th 5	Th 6	Th 7	Th 9	Th 12	Th 4	Th 12	Th 7	Th 12
Kraniales Anästhesieniveau	Th 5	Th 7	Th 8	Th 11	Th 5	Th 12	Th 5	Th 6	Th 10	Th 10	L 1	Th 4	L 1	Th 8	Th 12
Latenzzeit der max. kranialen Ausbreitung der Analgesie (min)	10	15	25	10	35	15	10	20	10	25	25	10	15	40	25
Latenzzeit der max. kranialen Ausbreitung der Anästhesie (min)	10	15	20	10	35	15	15	25	25	15	30	10	35	40	35
Latenzzeit der maximalen Ausbreitung der Analgesie (min)	25	15	35	20	10	15	30	15	30	40	40	15	35	10	25
Latenzzeit der maximalen Ausbreitung der Anästhesie (min)	30	15	35	35	35	35	35	25	35	40	30	15	45	40	35
Operative Analgesie (vollständig +, unvollständig -)	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 2b. Patienten der Gruppe Etidocain 1,5 % + Adr. mit Nachinjektion, Daten und Ergebnisse

Pat.-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Pat.-Initialen	D.A.	R.E.	P.M.	P.F.	S.A.	K.R.	B.K.	K.H.	S.P.	W.K.	K.K.	P.W.	F.S.	L.R.	H.H.
Geschlecht	m	w	m	w	w	m	m	m	w	w	w	m	m	m	m
Alter (J.)	28	70	23	74	55	18,5	64	27	27	46	20	33	20	28	39
Größe (cm)	175	160	170	158	168	182	176	171	165	168	162	183	190	168	174
Gewicht (kg)	96	55	56	67	98	70	83	83	57	88	55	84	110	65	100
Bauchdecken- niveau (über, in, unter Thoraxniveau)	über	in	unter	in	über	in	über	in	in	über	in	in	über	in	über
LA-Dosis ins- gesamt (ml)	39	31	40	27	30	40	30	40	39	33	40	39	39	40	39
LA-Dosis pro bl. Segm. (mg)	41,8	38,7	66,7	27	28,1	66,7	34,6	40	36,5	70,7	42,8	39	65	42,6	36,6
Mot. Blockade:															
Latenzzeit (min) für: Bromage 1	10	5	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	5	10
Bromage 2	30	10	20	10	20	20	15	15	5	15	10	10	15	10	15
Bromage 3	-	20	30	25	45	45	45	30	20	25	25	20	35	30	-
maximale Bromage-Stufe	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
EMG m. quadr.:															
yo	147	274	503	471	233	494	169	415	80	121	102	225	127	93	110
α	0,114	0,190	0,228	0,212	0,118	0,162	0,192	0,259	0,388	0,146	0,208	0,354	0,112	0,418	0,116
t _{50%}	9,5	9,0	10,1	10,6	13,1	14,1	6,4	8,2	1,2	6,1	3,5	4,3	8,4	1,5	6,9
EMG m. tib. ant.:															
yo	120	141	620	294	223	300	99	204	142	74	136	140	243	194	80
α	0,092	0,166	0,181	0,244	0,126	0,089	0,185	0,201	0,324	0,135	0,191	0,193	0,250	0,205	0,085
t _{50%}	9,5	6,3	13,9	7,3	11,9	20,1	3,7	7,0	3,2	2,9	5,3	5,3	6,3	6,6	5,5

Tabelle 2b. (Fortsetzung)

Pat.-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
<u>Sensible Block.:</u>															
Wirkungsbeginn (min)	6	.	2	5	5	3	3	4	3	3	3	3	2	3	3
Anzahl der analg. Segmente (bis einschließl. S ₃)	14	12	9	15	16	9	13	15	16	7	14	15	9	14	16
Anzahl der anäs- thet. Segmente	13	11	8	15	16	9	12	14	15	7	13	13	8	13	16
Kraiales An- algieseniveau	Th 6	Th 9	Th 12	Th 6	Th 5	Th 12	Th 8	Th 6	Th 5	L 2	Th 7	Th 6	Th 12	Th 7	Th 5
Kraiales An- ästhesieniveau	Th 7	Th 10	L 1	Th 6	Th 5	Th 12	Th 9	Th 7	Th 6	L 2	Th 8	Th 8	L 1	Th 8	Th 5
Latenzzeit der max. kranialen Ausbreitung der Analgésie (min)	30	15	10	15	10	40	15	20	25	10	30	15	10	20	35
Latenzzeit der max. kranialen Ausbreitung der Anästhesie (min)	30	5	10	25	15	40	15	30	25	10	30	15	35	30	45
Latenzzeit der maximalen Aus- breitung der Analgésie (min)	30	15	20	15	20	25	15	20	25	10	30	15	10	20	35
Latenzzeit der maximalen Aus- breitung der Anästhesie (min)	40	10	20	25	45	35	20	35	25	15	30	25	35	40	45
Operative Analgésie (vollständig +, unvollständig -)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-

Tabelle 3. Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Bauchdeckenniveau und Punktionsstelle für Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion, für Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion und für die Mischung Etidocain + Bupivacain

	Etidocain 1,5 % + Adr. als einmalige Inj.	Etidocain 1,5 % + Adr. mit Nachinj.	Mischung 1:1 Etidocain 1,0 % + Adr. mit Bupivacain HCl 0,5 % + Adr.
n	15	15	5
♂	11	9	5
♀	4	6	0
Alter	43,5 ± 22,5	38,2 ± 19	53,4 ± 21,3
Größe (cm)	173,1 ± 7,1	171,3 ± 8,9	173,4 ± 7,2
Gewicht (kg)	67 ± 10,7	77,8 ± 18,4	80,8 ± 12,6
Bauchdeckenniveau			
über	1	6	2
gleich	13	8	3
unter Thoraxniveau	1	1	0
Punktions- stelle			
L ₃ /L ₄ ; n:	5	4	2
L ₄ /L ₅ ; n:	10	11	3

Tabelle 4. Dosierung ($\bar{x} \pm SD$)

	Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Inj.	Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion
Gesamtdosis in ml	26,3 $\pm$ 4,6	36,4 $\pm$ 4,7
Ausbreitung (Seg- mente)	13,0	12,9
Dosis in mg/Segment	• 30,3 $\pm$ 14,7	42,3 $\pm$ 14

• $p < 0,05$

Tabelle 5. Intensität und Latenzzeit der motorischen Blockade nach Bromage

	Etidocain 1,5 % + Adr. als einmalige Injektion	Etidocain 1,5 % + Adr. mit Nachinjektion
Latenzzeit der maximalen motorischen Blockade ($\bar{x} \pm$ SD min)	30,0 $\pm$ 8,1 (n=14)	29,3 $\pm$ 9,6 (n=15)
Latenzzeit der Bromage-Stufen: Bromage 1 ($\bar{x} \pm$ SD min)	6,7 $\pm$ 2,4 (n=15)	6,3 $\pm$ 2,3 (n=15)
Bromage 2	16,3 $\pm$ 4,4 (n=15)	14,7 $\pm$ 6,1 (n=15)
Bromage 3	33,9 $\pm$ 6,5 (n=9)	30,4 $\pm$ 9,4 (n=13)
Maximal erreichte Stufe Bromage 2 : Bromage 3 (n)	5 : 9 (n=14)	2 : 13 (n=15)
Maximum der motorischen Blockade ($\bar{x} \pm$ SD) (Bromage %)	88,1 $\pm$ 16,6 (n=14)	95,5 $\pm$ 11,7 (n=15)

Tabelle 6. Elektromyographische Messung des Verlaufs
der motorischen Blockade

$t_{1/2}$: Halbwertszeit der angepaßten e-Funktion

$t_{50\%}$ bzw. $t_{25\%}$: Zeitspanne, nach der die Kraft auf
50 % bzw. 25% des Ausgangswertes zum Zeitpunkt
 $t = 0$ abgefallen ist

m.quadriceps	Etidocain 1,5 % + Adr.als einmal. Injektion	Etidocain 1,5 % + Adr.mit Nach- injektion
mittl.repräsent e-Funktion	$y=255 \cdot e^{-0,188 \cdot t}$	$y=221,4 \cdot e^{-0,173 \cdot t}$
$t_{1/2}$ (min)	3,7	4,0
$t_{50\%}$ (min)	8,7	8,6
$t_{25\%}$ (min)	12,4	12,6
m.tibialis anterior	Etidocain 1,5 % + Adr.als einmal. Injektion	Etidocain 1,5 % + Adr.mit Nach- injektion
Mittl.repräsent. e-Funktion	$y=131,6 \cdot e^{-0,136 \cdot t}$	$y=187,5 \cdot e^{-0,151 \cdot t}$
$t_{1/2}$ (min)	5,1	4,6
$t_{50\%}$ (min)	7,1	9,1
$t_{25\%}$ (min)	12,2	13,7

Tabelle 7. Unvollständige operative Analgesie -
Supplementierung innerhalb der ersten 150 min
nach der Injektion

Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion

Pat.Nr. (vgl. Tab.1)	Schmerzauftritt		Supplementierung	Klassifikation d.benötigten Supplementierung
	min nach Inj.	min nach Operationsbeginn		
1-8	keine Schmerzen		0	0
9	135	ab Op-Beginn	keine, da kurze Op. (10 min)	
10	145	30	50 mg Ketanest	leicht
11	60-120	0-60	100mg Ketanest	mittel
12	105	5	50 mg Ketanest	100mg mittel
	125	25	25 mg Ketanest	
	135	35	25 mg Ketanest	
13	55	vor Op	50 mg CO ₂ Bupivac.0,5	stark
14	145	15	50 mg CO ₂ Bupivac.0,5	stark
15	80	Op-Beginn	50 mg Ketanest	stark
	140	60	50 mg Ketanest	
	150	70	50 mg CO ₂ Bupivac.0,5	

Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion

Pat.Nr. (vgl. Tab.1)	Schmerzauftritt		Supplementierung	Klassifikation d.benötigten Supplementierung
	min nach Inj.	min nach Operationsbeginn		
1 - 11	keine Schmerzen		0	0
12	110	50	50 mg Dolantin	leicht
13	65	20	50 mg Ketanest	leicht
14	150	55	50 mg Dolantin	leicht
15	70	5	100mg Dolantin	stark
	105	40	25 mg Ketanest	
	125	60	25 mg Ketanest	
	135	70	100mg CO ₂ Bupivac.0,5	

Tabelle 8. Operative Analgesie

<u>Supplementierung</u> (Häufigkeit)	Etidocain 1,5% + Adrenalin als einmalige Inj.	Etidocain 1,5% + Adrenalin mit Nachinjektion
leicht	1	3
mittel	2	0
stark	3	1
zusammen	6	4

Dauer der Analgesie

($\bar{x} \pm$ SD)

bei vollständiger An- algesie: Zeitspanne von Injektion bis Op-Ende (min)	128 $\pm$ 34,8	148,2 $\pm$ 36,5
--	----------------	------------------

bei unvollständiger An- algesie: Zeitspanne von Injektion bis zum er- sten Schmerzauftritt (min)	116,4 $\pm$ 37	98,7 $\pm$ 39,6
--	----------------	-----------------

Tabelle 9. Vergleich zwischen Patienten mit vollständiger und Patienten mit unvollständiger operativer Analgesie der beiden Untersuchungsgruppen zu Etidocain 1,5 %

	vollständige operative An- algesie (n=19)	unvollständige operative Anal- gesie (n=11)
Intensität der motorischen Blockade (%)	● 96,3 ± 10,5	84,8 ± 16,2
Kraniales Anästhesieniveau	Th 8	Th 9
Latenzzeit der Anästhesie der relevanten Segmente von kaudal bis Th 10 (min)	26,8 ± 10,3	32,7 ± 7,8
Ungeblockte Segmente (bei n Patienten)		
spitz: S ₁	2	1
S ₂	-	1
S ₃	1	1
stumpf: L ₅	1	1
S ₁	1	3
S ₂	-	1
S ₃	-	1
Alter ($\bar{x} \pm$ SD)	● 47 ± 20,8	30,2 ± 14,2
Geschlecht ♂ : ♀	11 : 8	9 : 2
Bauchdeckenniveau: über	5	2
gleich	12	9
unter	2	0
Thoraxniveau		
Punktionsstellen L ₃ /L ₄ : L ₄ /L ₅	6 : 13	3 : 8
Dosis (mg/Segment):		
Etidocain 1,5 % + Adr. als einmalige Injektion	26 (n=8)	36 (n=7)
Etidocain 1,5 % + Adr. mit Nachinjektion	42 (n=11)	44 (n=4)

● : Signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit vollständiger und unvollständiger operativer Analgesie ($p < 0,05$)

Tabelle 10. Auswertung der elektromyographischen Messung

	Mittlere repräsentative e-Funktion $t_{1/2}$ (min)	Halbwertszeiten der 15 Patienten gemittelt $t_{1/2} (\bar{x} \pm \text{SD})$ (min)
m. quadriceps		
Etidocain 1,5 % + Adr. als einm. Inj.	3,7	$3,7 \pm 1,4$
Etidocain 1,5 % + Adr. mit Nachinj.	4,0	$3,9 \pm 1,5$
m. tibialis ant.		
Etidocain 1,5 % + Adr. als einm. Inj.	5,1	$5,4 \pm 2,5$
Etidocain 1,5 % + Adr. mit Nachinj.	4,6	$4,5 \pm 1,9$

$t_{1/2}$: Halbwertszeit der angepaßten e-Funktion

	Mittlere Interpolatrepräsentation aus e-Funktion $\bar{x} \pm \text{SD}$ $t_{50\%}$ (min)		Mittlere Interpolatrepräsentation aus e-Funktion $\bar{x} \pm \text{SD}$ $t_{25\%}$ (min)	
m. quadriceps				
Etidocain 1,5 % + Adr. als einm. Inj.	8,7	$8,0 \pm 4,7$	12,4	$12,3 \pm 4,8$
Etidocain 1,5 % + Adr. mit Nachinj.	8,6	$7,8 \pm 4,1$	12,6	$11,9 \pm 4,9$
m. tibialis ant.				
Etidocain 1,5 % + Adr. als einm. Inj.	7,1	$7,2 \pm 3,9$	12,2	$12,1 \pm 5,1$
Etidocain 1,5 % + Adr. mit Nachinj.	9,1	$7,7 \pm 5,3$	13,7	$12,3 \pm 5,9$

$t_{50\%}$ bzw. $t_{25\%}$: Zeitspanne, nach der die Kraft auf 50 % bzw. 25 % des Ausgangswertes zum Zeitpunkt $t=0$ min abgefallen ist.

Tabelle 11. Segmentale Innervation der mit dem Bromage-Schema und EMG getesteten Muskeln (38, 74)

Beteiligte Muskeln	Segmentale Innervation	Funktion
<u>Mit dem EMG untersuchte Muskeln</u>		
m. quadriceps femoris	L ₂ - L ₄	Streckung des Kniegelenks
m. tibialis anterior	L ₄ - L ₅	Dorsalflexion des Fußes
<u>Mit dem Bromage-Schema untersuchte Muskeln</u>		
Bromage 1:		
m. iliopsoas	Th ₁₂ - L ₃	Beugung des Hüftgelenks
m. rectus femoris	L ₂ - L ₄	unterstützt die Beugung des Hüftgelenks
Bromage 2:		
Ischiocrurale Muskelgruppe	L ₅ - S ₂	Beugung des Kniegelenks
Bromage 3:		
Unterschenkelmuskeln	L ₄ - S ₂	Bewegung des Sprunggelenks und der Zehen
Fußmuskeln	S ₁ - S ₃	

Tabelle 12. Effekt der Konzentrationserhöhung -
 Vergleich der Ergebnisse von Klein (43) zu
 Etidocain 1 % mit den Ergebnissen aus der
 vorliegenden Untersuchung zu Etidocain 1,5 %
 + Adrenalin als einmalige Injektion

	Etidocain 1 %	Etidocain 1,5 %
segmentale Dosis (mg/Segment)	20,3	30,3
Halbwertszeit des EMG (min):		
m. quadriceps	5,2	3,7
m. tibialis anterior	8,8	5,1
Latenzzeit der max.moto- rischen Blockade (min) (nach Bromage)	40	30
Intensität der motori- schen Blockade (%) (nach Bromage)	84	88
Latenzzeit der max.Aus- breitung der sensiblen Blockade (min)	25	32

Tabelle 13. Sensible und motorische Blockade mit Etidocain zur Periduralanästhesie -
Angaben in der Literatur und eigene Ergebnisse

	Angaben in der Literatur zu		Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung	
	Etidocain 1 % (Quellen)	Etidocain 1,5 % (Quellen)	Etidocain 1,5 % + Adr.einm.Inj.	Etidocain 1,5 % + Adr.m.Nachinj.
<u>Sensible Blockade:</u> (min)				
Wirkungseintritt	3 - 7 (4,5,9,20,27, 35,52,62,63,64, 71,75,84,87)	3 - 5 (4,6,27,32,52)	4,2	3,1
Latenzzeit	20 - 35 (4,9,20,27,41, 43,52,62,63,64, 70,71,75,84,87)	13 - 17 (4,6,27,41,45, 52,83)	32,3 ± 8,1	29,7 ± 10,4
<u>Motorische Blockade:</u> (getestet nach Bromage)				
Beginn bzw. Bromage 1 (min)	4 - 10 (4,5,7,20,49, 52,63,64,70,84)	5 - 9 (4,52,57,83)	6,7	6,3
Latenzzeit (min)	15 - 34 (4,7,20,49,52, 62,63,64,84,87)	17 - 32 (4,6,52,57)	30	29,3
Intensität (%)	Bromage 2 + 3 > 80 % (4,6,27,43,62, 63,64)	intensiver als Etidocain 1 % (4,14,27,52)	88,1 %	95,5 %

Tabelle 14.

Operative Analgesie des Etidocain bei lumbaler Periduralanästhesie im Vergleich zu Bupivacain (unter Ausschluß des viszeralen Schmerzes)

<u>Etidocain</u> Untersucher	Konz. Adr.	Versager- quote (%)	<u>Bupivacain</u> Untersucher	Konz. Adr.	Versager- quote (%)
Kellner (41)	1 % -	80	Kellner (41)	0,5 % -	0
Kellner (41)	1,5 % -	70			
Koch (45)	1,5 % -	78			
Koch (45)	1,5 % +	40			
Engberg (27)	1 % +	16,6	Engberg (27)	0,5 % +	10,3
Gitschmann/ Nolte (35)	1 % +	35,7	Gitschmann/ Nolte (35)	0,5 % +	6,3
Moore (62)	1 % +	12	Moore (61)	0,5 % +/-	0
Niesel (64)	1 % +	7			
Raksamani (75)	1 % -	16			
Thorn-Alquist (87)	1 % -	65 nur vorüber- gehende Schmer- zen	Eckstein (26)	CO ₂ 0,5 % -	≤ 8

Tabelle 15. Häufigkeit des viszeralen Schmerzes bei Periduralanästhesien mit Etidocain
im Vergleich zu Bupivacain

<u>Etidocain</u>		<u>Bupivacain</u>	
Untersucher	Konz. Adr. Versagerquote (%)	Untersucher	Konz. Adr. Versagerquote (%)
Bridenbaugh (4)	1,5 % + 16 Schmerz vor- übergehend	Bridenbaugh (4)	0,75 % + 39 Schmerz vor- übergehend
Moore (62)	1 % + 52 63 Schmerz an- haltend	Moore (62)	0,75 % + 4 28 Schmerz an- haltend
Oosters (70)	1 % + 15	Oosters (70)	0,5 % + 15
Tammisto (86)	1 % + 11	Tammisto (86)	0,5 % + 17

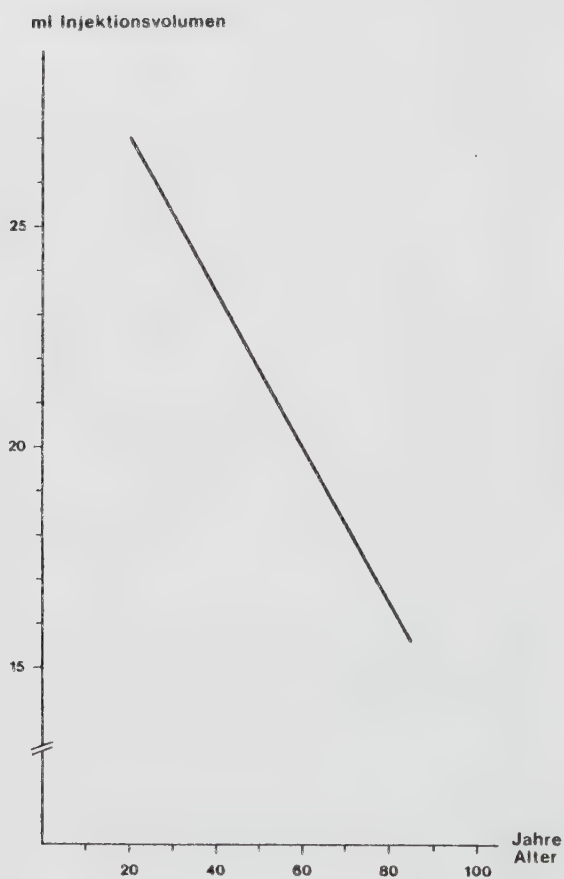


Abb. 1. Epidurales Injektionsvolumen in Abhängigkeit vom Alter modifiziert nach Klein (43)

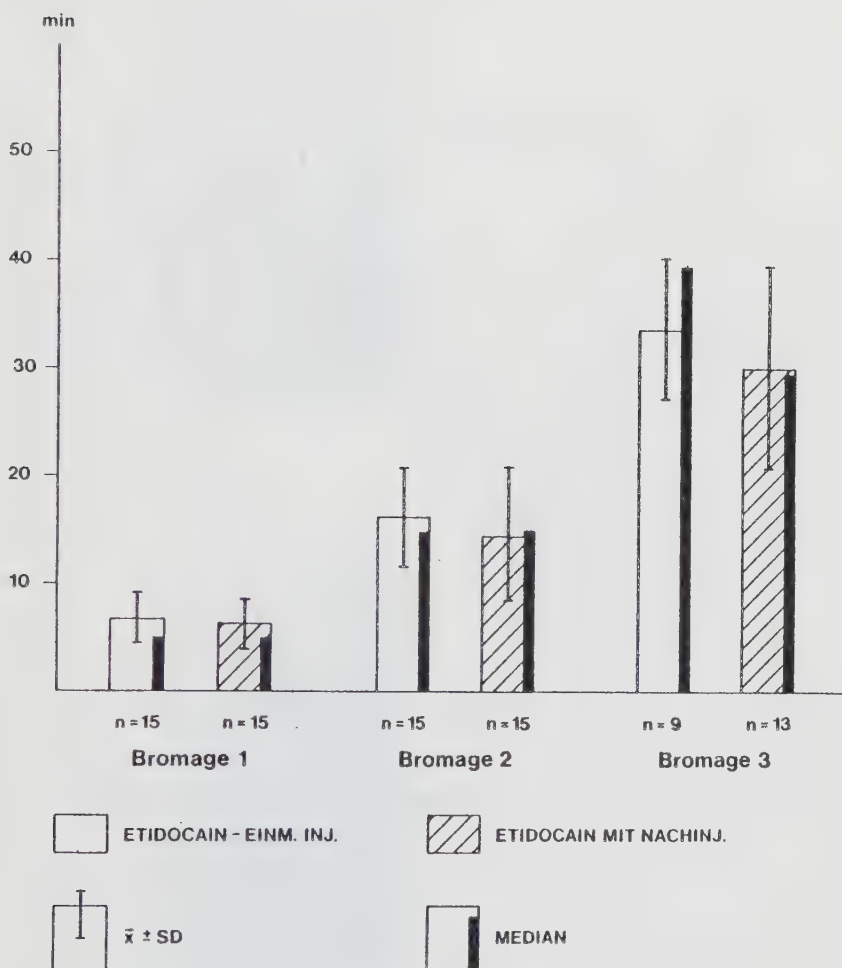


Abb. 2. Latenzzeiten der Bromage-Stufen 1 - 3 für Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion und Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion

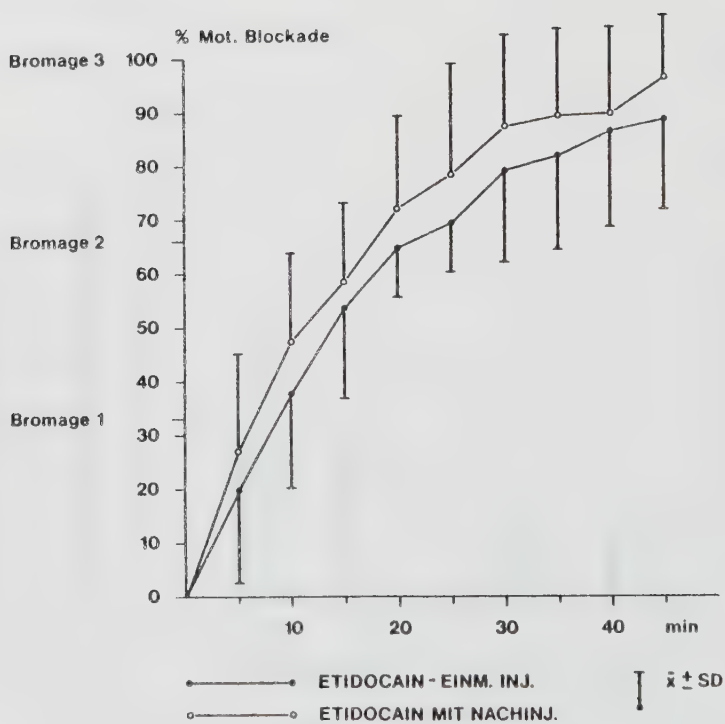


Abb. 3. Entwicklung der motorischen Blockade bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin nach dem Bromage-Schema

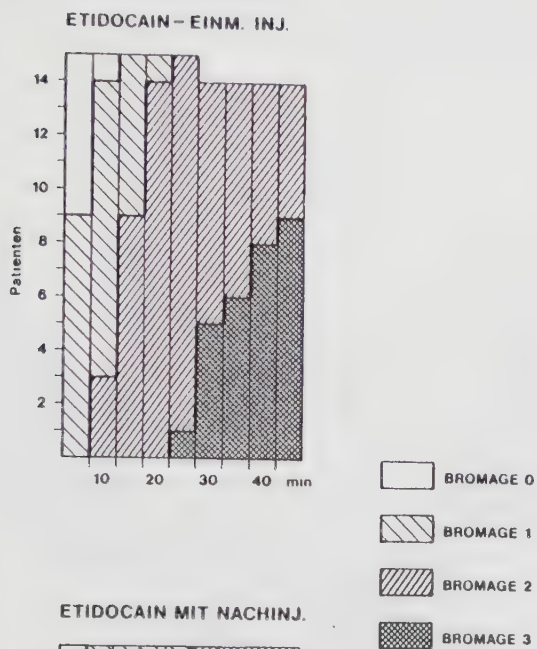


Abb. 4 a,b. Entwicklung der motorischen Blockade bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin, Häufigkeit der Bromage-Stufen 0 - 3

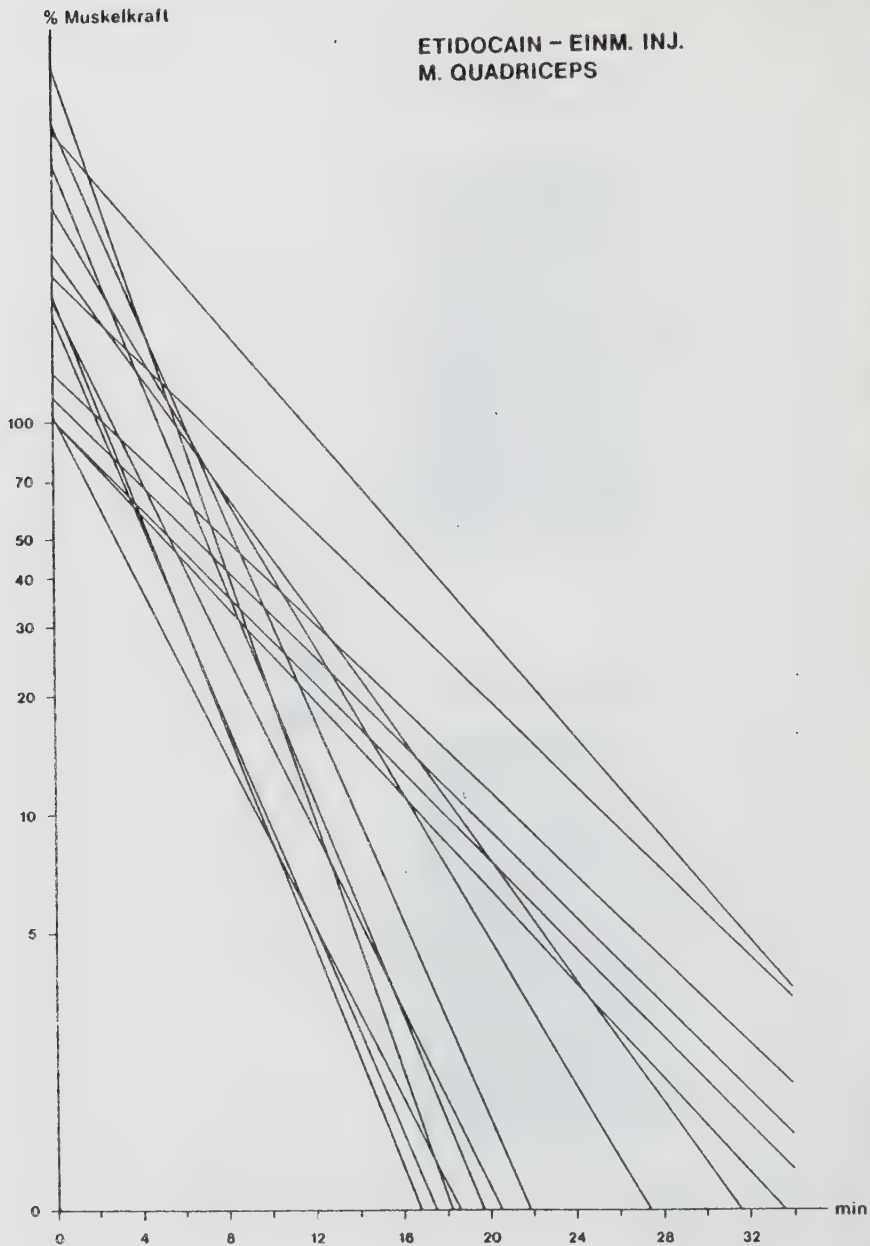


Abb. 5 a-d. Halblogarithmische Darstellung des exponentiellen Abfalls der motorischen Kraft, ermittelt aus dem Integral des EMG

Abb. 5a. Regressionsgeraden des m. quadriceps der 15 Patienten der Gruppe Etidocain 1,5 % + Adr. als einmal. Injektion

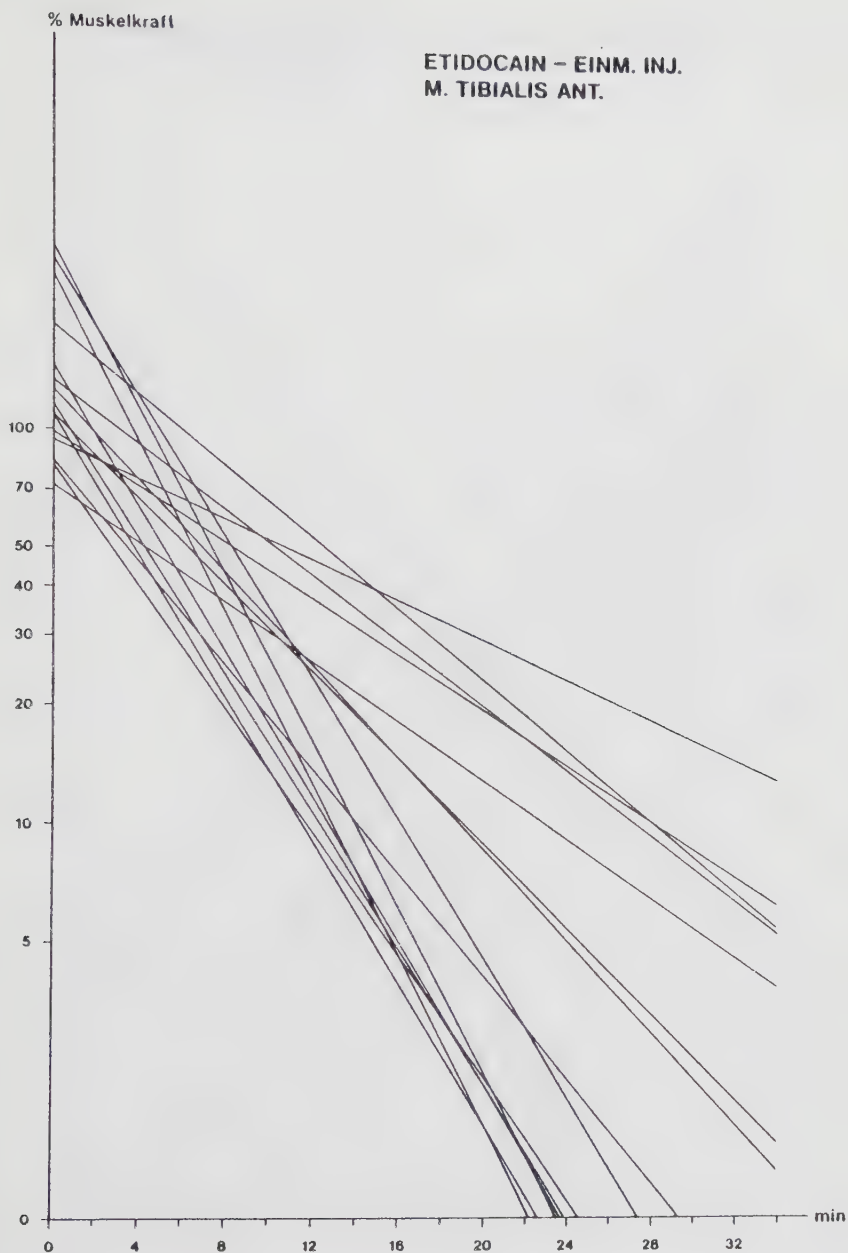


Abb. 5b. Regressionsgeraden des m.tibialis anterior der 15 Patienten der Gruppe Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion

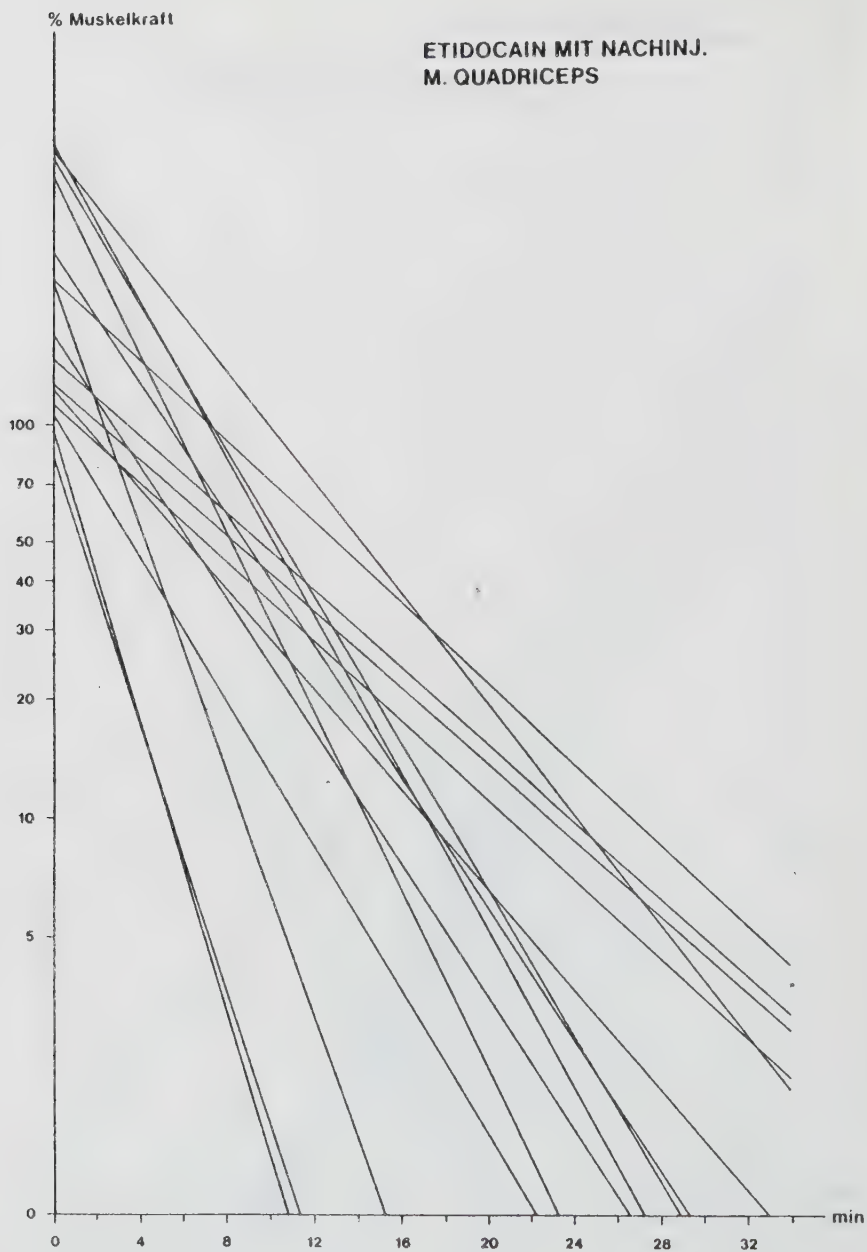


Abb. 5c. Regressionsgeraden des m.quadriceps der 15 Patienten
der Gruppe Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion

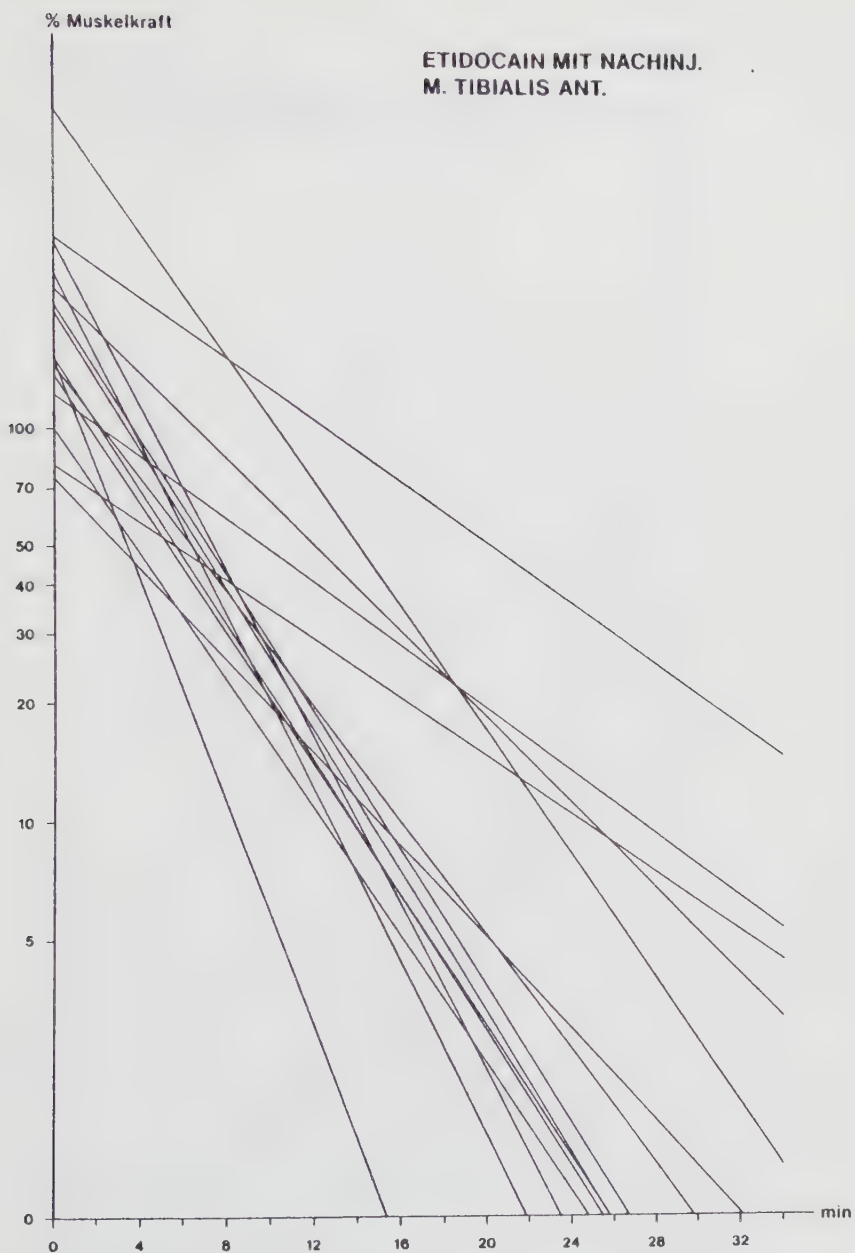


Abb. 5d. Regressionsgeraden des m. tibialis anterior der 15 Patienten der Gruppe Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion

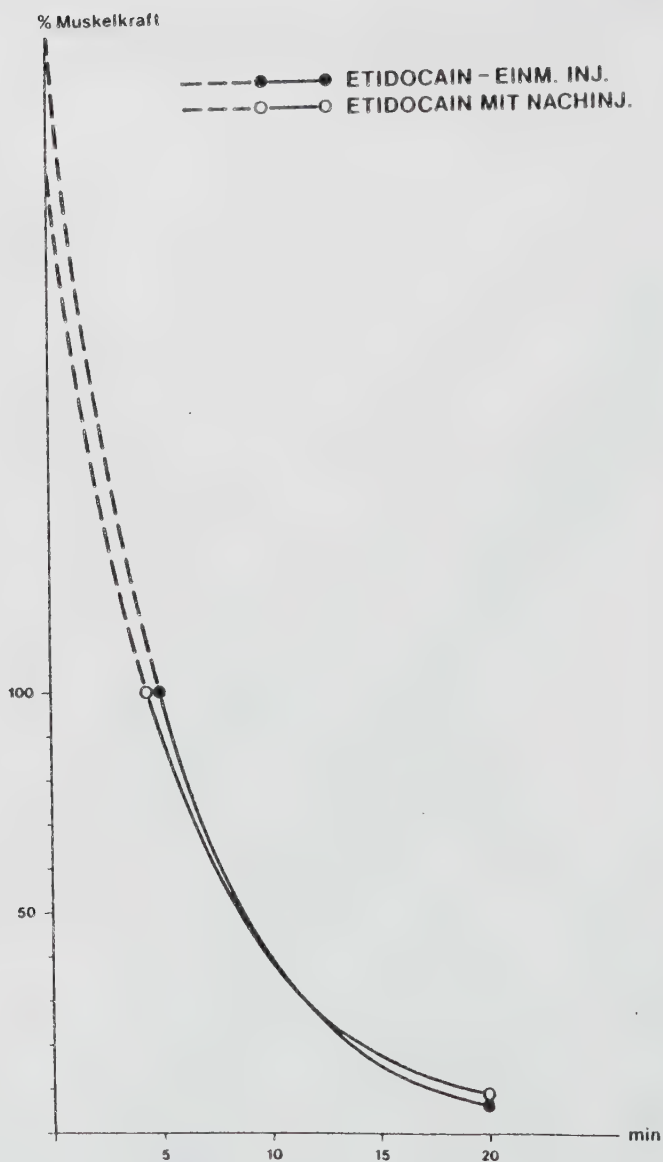


Abb. 6a. Elektromyographische Messung. Entwicklung der motorischen Blockade des m. quadriceps, mittlere repräsentative e-Funktionen der beiden Untersuchungsgruppen zu Etidocain 1,5 % + Adrenalin

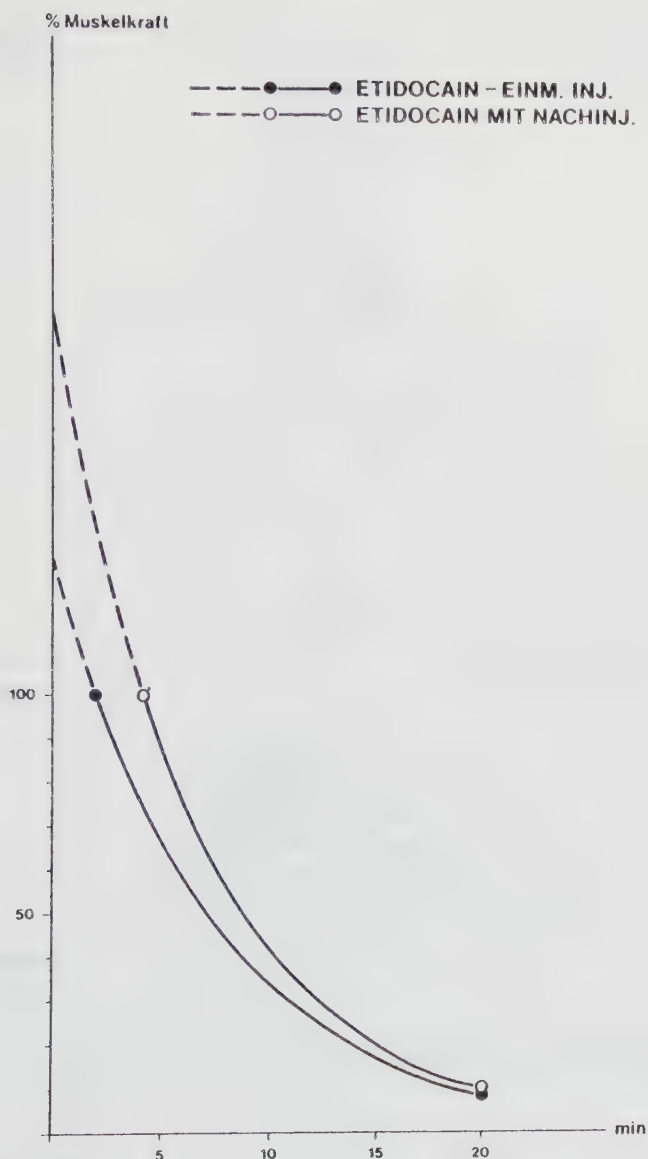
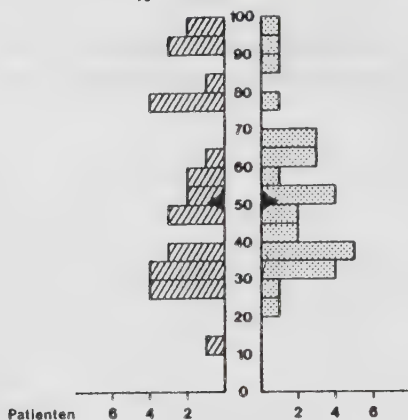


Abb. 6b. Elektromyographische Messung. Entwicklung der motorischen Blockade des m. tibialis ant., mittlere repräsentative e-Funktionen der beiden Untersuchungsgruppen zu Etidocain 1,5 % + Adrenalin

m. quadriceps

% Muskelkraft (EMG-Integral)

m. tibialis anterior

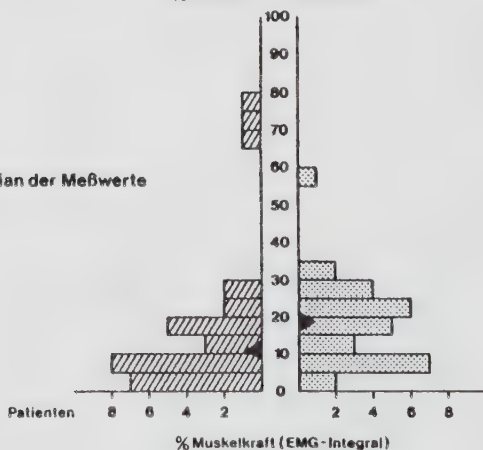


BROMAGE 1

n = 30

% Muskelkraft (EMG-Integral)

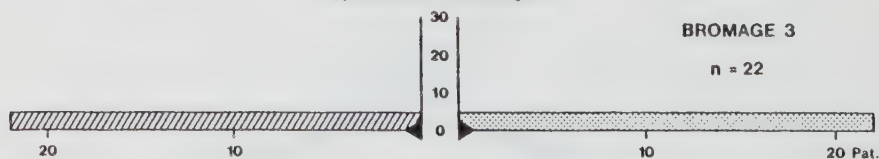
◀▶ Median der Meßwerte



BROMAGE 2

n = 30

% Muskelkraft (EMG-Integral)



BROMAGE 3

n = 22

Abb. 7. EMG-Integral beim Erreichen der Bromage-Stufen 1 - 3. Häufigkeitsverteilung der Meßwerte der 30 Patienten (Etidocain 1,5 % + Adr. als einm. Inj. und Etidocain 1,5 % + Adr. mit Nachinj.)

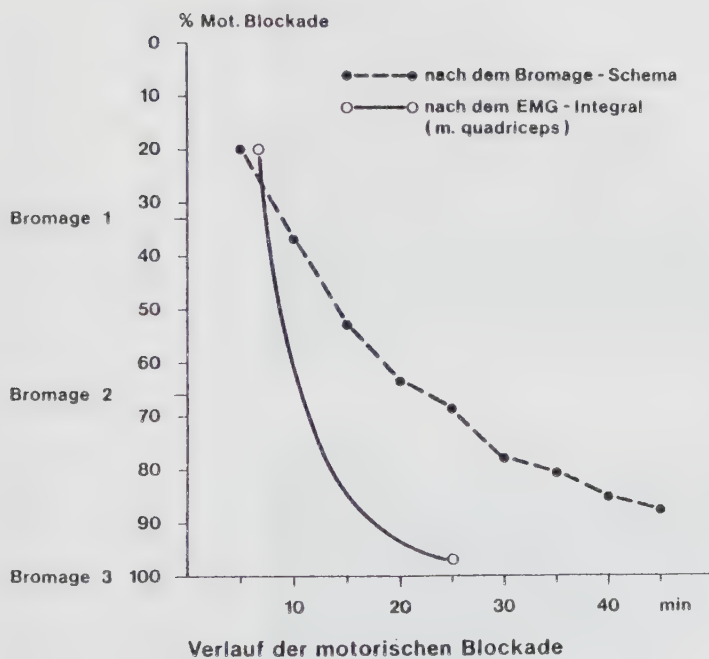


Abb. 8. Testung der motorischen Blockade mit dem Bromage-Schema und mit dem EMG-Integral. Exemplarische Gegenüberstellung des Verlaufs der motorischen Blockade der unteren Extremität nach dem Bromage-Schema und des EMG-Integrals zur Beschreibung der motorischen Blockade des m. quadriceps - bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion

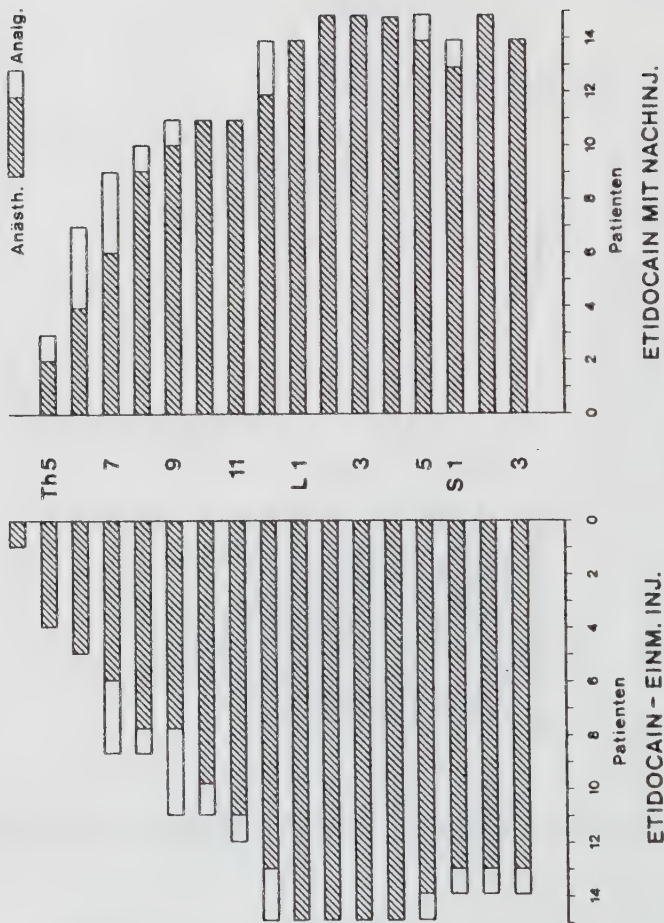


Abb. 9. Segmentale Ausbreitung der sensiblen Blockade nach
45 min bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin

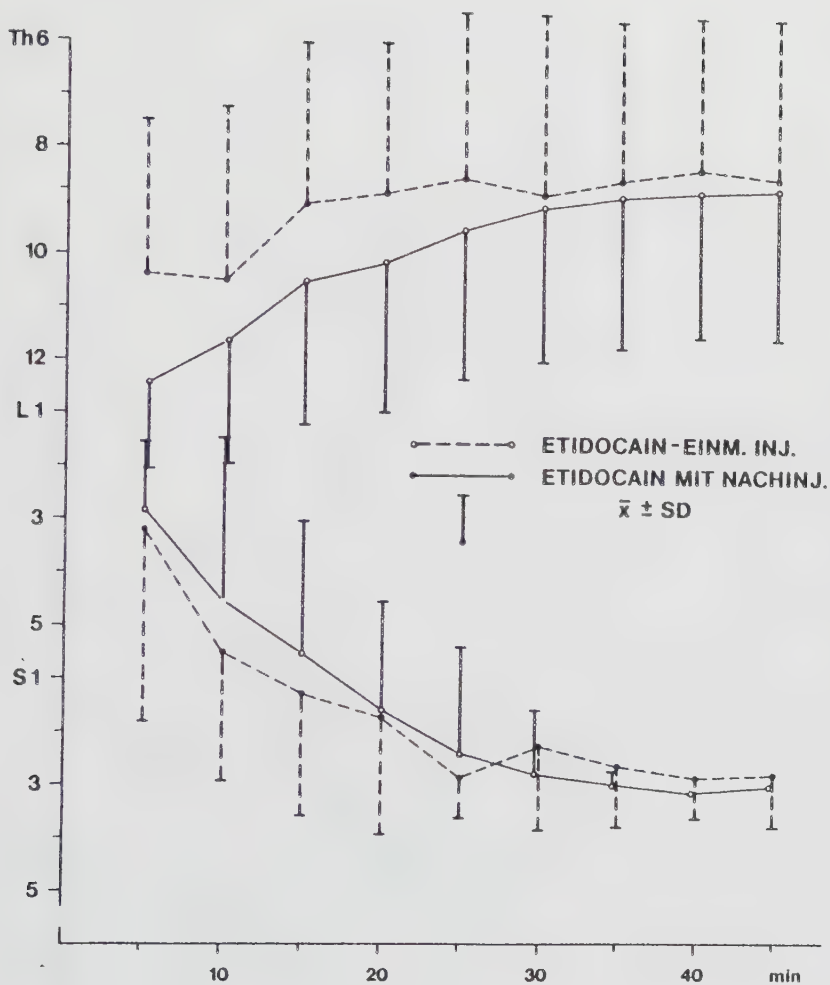


Abb. 10. Entwicklung der sensiblen Blockade. Kraniale und kaudale Anästhesiegrenzen bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin

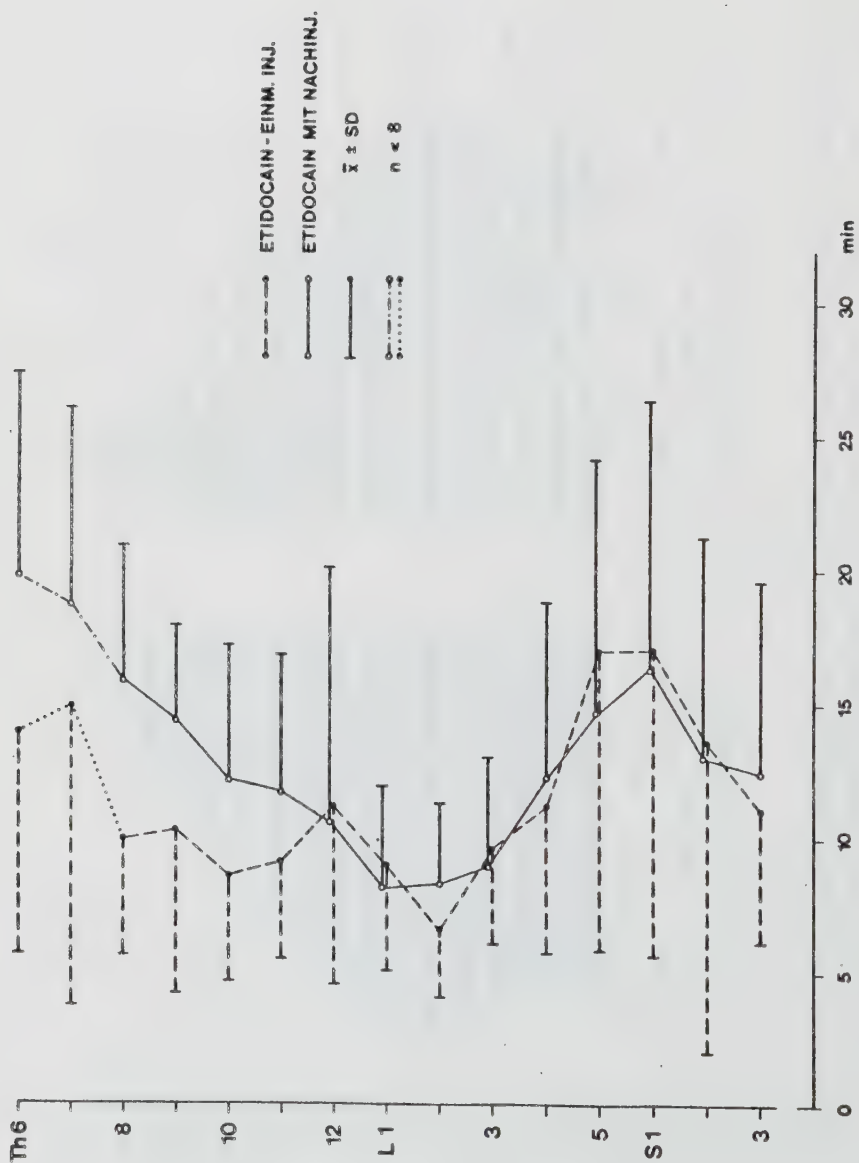


Abb. 11. Latenzzeit der Analgesie der einzelnen Segmente bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin

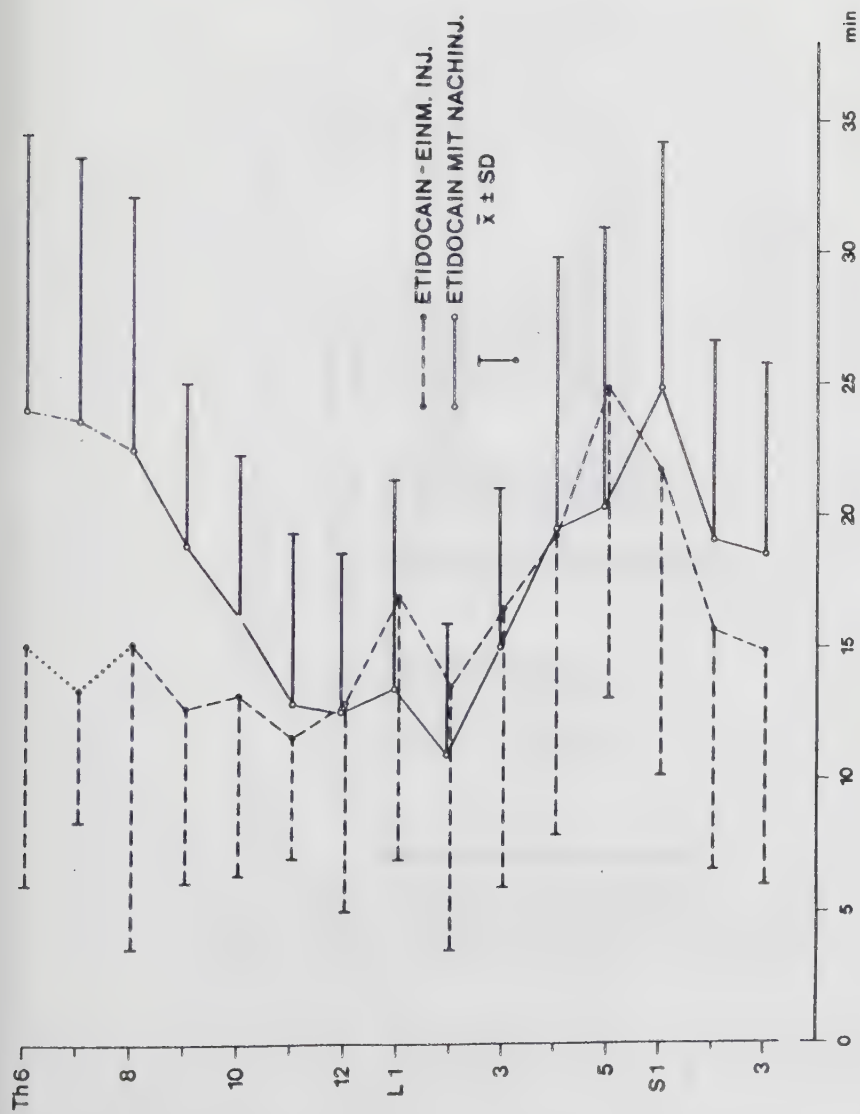


Abb. 12. Latenzzeit der Anästhesie der einzelnen Segmente bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin

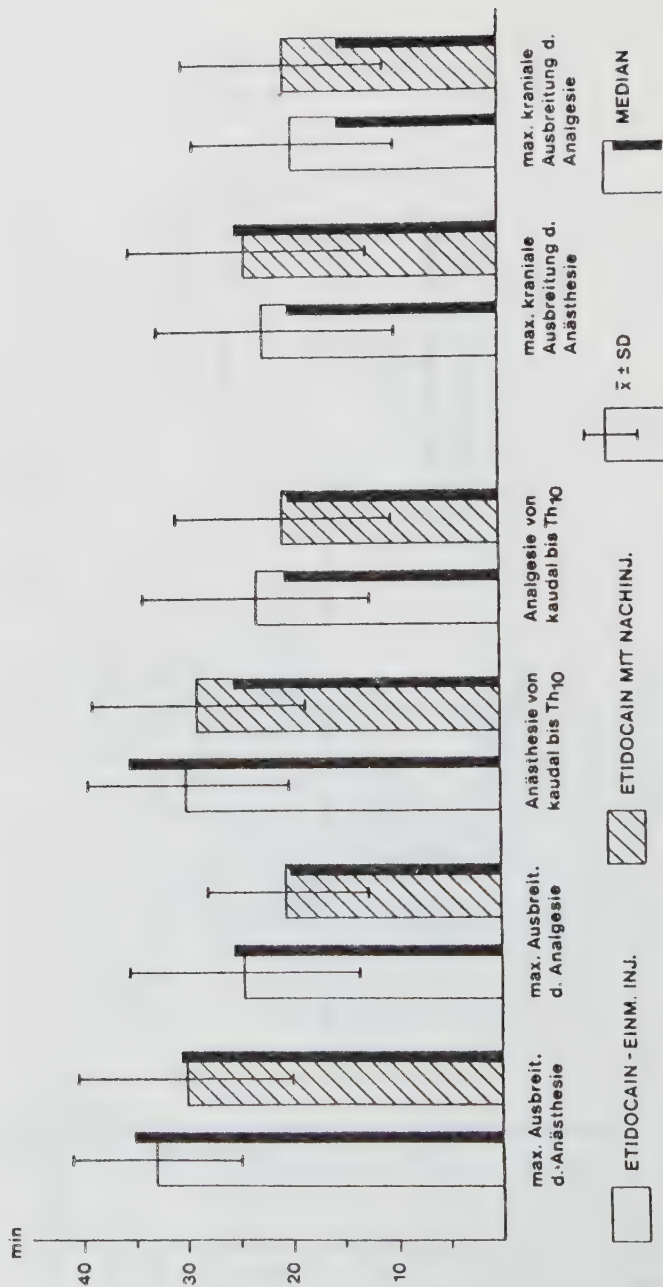


Abb. 13. Latenzzeiten der sensiblen Blockade bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin

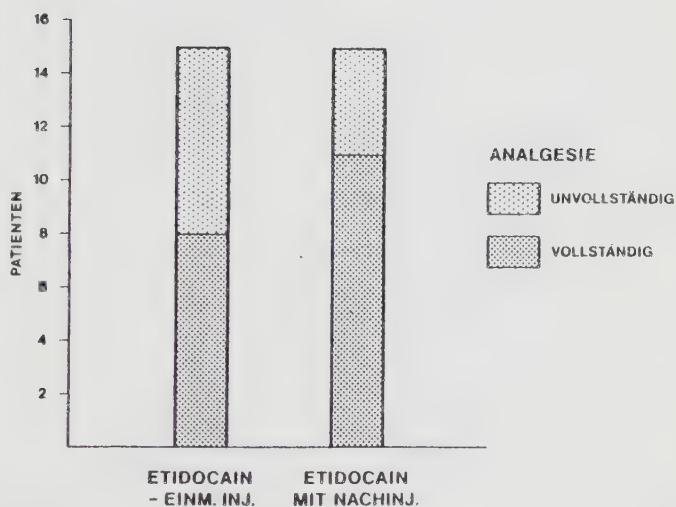


Abb. 14. Operative Analgesie bei Etidocain 1,5 % + Adrenalin

Kein signifikanter Unterschied zwischen Etidocain 1,5 % + Adrenalin als einmalige Injektion und Etidocain 1,5 % + Adrenalin mit Nachinjektion



Für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen und die Beratung bei der Anfertigung der Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Dr. med. D. Theiß und Herrn Privatdozenten Dr.med. habil. E. Lanz herzlich danken.

Der Firma Astra sei gedankt, daß sie mir das Medikament und Literatur zum Thema zur Verfügung gestellt hat.



Lebenslauf von Ulrike Wetzel

17. August 1959 geboren als Tochter der Eheleute
Ulrich und Hedwig Hafner, geb. Baier,
in Beindersheim
- 1966 - 1969 Besuch der Grundschule in Beindersheim
- 1969 - 1977 Besuch des Karolinen-Gymnasiums in
Frankenthal
- 1977 Reifeprüfung (Abitur)
- WS 1977/1978 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz
- 1979 Ärztliche Vorprüfung
- 1980 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1982 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
6. März 1982 Heirat mit Dr.theol. Klaus Wetzel
- 1982/1983 Praktisches Jahr am St.Hildegardis-Kranken-
haus in Mainz
- Oktober 1983 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Januar 1984 Approbation als Ärztin

17. August 1929	geboren als Sohn des Ehepaares Fritz und Maria Walter, geb. Meyer, in Gießen
1930 - 1931	Kindergarten in Gießen
1931 - 1932	Kindergarten in Gießen
1932	Kindergarten in Gießen
1933	Kindergarten in Gießen
1934	Kindergarten in Gießen
1935	Kindergarten in Gießen
1936	Kindergarten in Gießen
1937	Kindergarten in Gießen
1938	Kindergarten in Gießen
1939	Kindergarten in Gießen
1940	Kindergarten in Gießen
1941	Kindergarten in Gießen
1942	Kindergarten in Gießen
1943	Kindergarten in Gießen
1944	Kindergarten in Gießen
1945	Kindergarten in Gießen
1946	Kindergarten in Gießen
1947	Kindergarten in Gießen
1948	Kindergarten in Gießen
1949	Kindergarten in Gießen
1950	Kindergarten in Gießen
1951	Kindergarten in Gießen
1952	Kindergarten in Gießen
1953	Kindergarten in Gießen
1954	Kindergarten in Gießen
1955	Kindergarten in Gießen
1956	Kindergarten in Gießen
1957	Kindergarten in Gießen
1958	Kindergarten in Gießen
1959	Kindergarten in Gießen
1960	Kindergarten in Gießen
1961	Kindergarten in Gießen
1962	Kindergarten in Gießen
1963	Kindergarten in Gießen
1964	Kindergarten in Gießen
1965	Kindergarten in Gießen
1966	Kindergarten in Gießen
1967	Kindergarten in Gießen
1968	Kindergarten in Gießen
1969	Kindergarten in Gießen
1970	Kindergarten in Gießen
1971	Kindergarten in Gießen
1972	Kindergarten in Gießen
1973	Kindergarten in Gießen
1974	Kindergarten in Gießen
1975	Kindergarten in Gießen
1976	Kindergarten in Gießen
1977	Kindergarten in Gießen
1978	Kindergarten in Gießen
1979	Kindergarten in Gießen
1980	Kindergarten in Gießen
1981	Kindergarten in Gießen
1982	Kindergarten in Gießen
1983	Kindergarten in Gießen
1984	Kindergarten in Gießen
1985	Kindergarten in Gießen
1986	Kindergarten in Gießen
1987	Kindergarten in Gießen
1988	Kindergarten in Gießen
1989	Kindergarten in Gießen
1990	Kindergarten in Gießen
1991	Kindergarten in Gießen
1992	Kindergarten in Gießen
1993	Kindergarten in Gießen
1994	Kindergarten in Gießen
1995	Kindergarten in Gießen
1996	Kindergarten in Gießen
1997	Kindergarten in Gießen
1998	Kindergarten in Gießen
1999	Kindergarten in Gießen
2000	Kindergarten in Gießen
2001	Kindergarten in Gießen
2002	Kindergarten in Gießen
2003	Kindergarten in Gießen
2004	Kindergarten in Gießen
2005	Kindergarten in Gießen
2006	Kindergarten in Gießen
2007	Kindergarten in Gießen
2008	Kindergarten in Gießen
2009	Kindergarten in Gießen
2010	Kindergarten in Gießen
2011	Kindergarten in Gießen
2012	Kindergarten in Gießen
2013	Kindergarten in Gießen
2014	Kindergarten in Gießen
2015	Kindergarten in Gießen
2016	Kindergarten in Gießen
2017	Kindergarten in Gießen
2018	Kindergarten in Gießen
2019	Kindergarten in Gießen
2020	Kindergarten in Gießen
2021	Kindergarten in Gießen
2022	Kindergarten in Gießen
2023	Kindergarten in Gießen
2024	Kindergarten in Gießen
2025	Kindergarten in Gießen

